

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



**IMPACTO DEL TRATAMIENTO
ANTIRRETROVIRAL CON Y SIN
NUCLEÓS(T)IDOS SOBRE LA
DENSIDAD MINERAL ÓSEA Y
LOS BIOMARCADORES DE
REMODELADO ÓSEO**

TESIS DOCTORAL

ROCIO MONTEJANO SANCHEZ

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

**IMPACTO DEL TRATAMIENTO
ANTIRRETROVIRAL CON Y SIN
NUCLEÓS(T)IDOS SOBRE LA
DENSIDAD MINERAL ÓSEA Y
LOS BIOMARCADORES DE
REMODELADO ÓSEO**

TESIS DOCTORAL

Rocio Montejano Sánchez

DIRECTORES DE TESIS

Dr. José Ramón Arribas López

Dr. Francisco Arnalich Fernández

Dr. Juan Julián González García

MADRID, 2016

A mi abuelo

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. José Ramón Arribas, director de esta tesis, por todo lo que me ha enseñado, por confiar en mí, por su paciencia conmigo, su ilusión y su dedicación.

Al Dr. Francisco Arnalich, codirector de esta tesis y Jefe de Servicio. Por su estímulo en la realización de este trabajo y por sus comentarios.

Al Dr. Juan González, codirector de esta tesis, por sus acertadas correcciones y sugerencias.

Al Dr. François Raffi, coordinador e investigador principal del ensayo NEAT 001/ANRS143 y coordinador de Antiretroviral Agents Committee of the French Agency for AIDS Research (ANRS), por permitir la realización de la tesis y la colaboración en el estudio.

A Nacho Bernardino, por compartir conmigo todo su conocimiento y su tiempo, por su inmensa generosidad, que ha hecho posible que este proyecto saliera adelante.

A la Dra. M^a Angustias Quesada, por apostar por mí y por cuidarme desde que llegue al hospital.

A Maite y Dámaso, por sus interesantes comentarios y consejos.

A mis padres, por hacer de mí lo que hoy soy, por estar siempre a mi lado y apoyarme en todo momento.

A Miguel, por su infinita paciencia y ternura, por cuidarme, por “aguantarme” en los días de mayor estrés, por estar siempre.

A todos los pacientes que han participado de forma altruista y desinteresada en este estudio, sin ellos no hubiera sido posible.

INDICE

INDICE DE TABLAS.....	v
INDICE DE FIGURAS.....	vi
ABREVIATURAS Y SIMBOLOS.....	vii
RESUMEN.....	xi
1. INTRODUCCIÓN	3
1.1. Evolución de la morbilidad y de la mortalidad de la población infectada por VIH.....	3
1.2. Concepto y diagnostico de osteoporosis	6
1.2.1. Concepto.....	6
1.2.2. Patogenia de la osteoporosis.....	9
1.2.3. Regulación del remodelado óseo.....	9
1.2.3.1. Factores celulares.....	10
1.2.3.2. Factores humorales	11
1.2.4. Diagnóstico	15
1.2.4.1. Pruebas de imagen	15
1.2.4.2. Diagnóstico analítico	17
1.2.4.3. Riesgo de Fracturas	19
1.3. Tratamiento de la osteoporosis.....	20
1.3.1. Suplementos nutricionales	20
1.3.2. Tratamiento dirigido	20
1.4. Osteoporosis y VIH	21
1.4.1. Factores etiopatogénicos asociados al desarrollo de la osteoporosis en el paciente VIH	21
1.4.1.1. Factores propios relacionados con la infección por vih	23

1.4.1.2. Inflamación y desmineralización	24
1.4.1.3. Mecanismos indirectos.....	25
1.4.2. Fracturas óseas por fragilidad.....	26
1.4.3. Déficit vitamina D en pacientes infectados por el VIH	27
1.4.4. Co-infección VIH- virus hepatitis C (VHC)	28
1.4.5. TAR y desmineralización	29
1.4.5.1. Estudios <i>in vitro</i>	31
1.4.5.2. Práctica clínica y estudios <i>in vivo</i>	31
1.4.6. Biomarcadores óseos en el paciente infectado por VIH	39
2. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	43
2.1. Justificación.....	43
2.2. Hipótesis	45
2.3. Objetivos	45
3. PACIENTES Y MÉTODOS	49
3.1. Diseño del estudio.....	49
3.1.1. Ensayo clínico	49
3.2. Subestudio de toxicidad ósea	49
3.3. Pacientes	50
3.4. Métodos	51
3.5. Variables	52
3.6. Análisis estadístico.....	54
3.6.1. Calculo tamaño muestral	54
3.6.2. Análisis de los datos	54
3.6.3. Consideraciones generales.....	54
3.6.4. Análisis metabolismo óseo.....	54
4. RESULTADOS.....	59

4.1. Características basales de la población.....	59
4.1.1. Variables relativas a la infección por VIH.....	60
4.1.2. Análisis de DXA	62
4.1.3. Análisis de los biomarcadores óseos.....	63
4.2. Resultados a las 48 semanas	65
4.2.1. Cambios óseos	65
4.2.1.1. DXA.....	65
4.2.1.2. Nuevos casos de osteoporosis y osteopenia.....	67
4.2.1.3. Nuevas fracturas osteoporóticas.....	68
4.2.2. Biomarcadores séricos.....	69
4.2.2.1. Analítica básica y función renal.....	69
4.2.2.2. Metabolismo óseo	70
4.2.2.3. Inflamación y biomarcadores relacionados con el depósito de grasa corporal.....	71
4.2.2.4. Déficit de vitamina D	72
4.2.2.5. Hiperparatiroidismo secundario	73
4.3. Factores asociados a la disminución de la DMO.....	73
4.4. Relación de la DMO con los biomarcadores óseos.....	75
5. DISCUSIÓN	79
5.1. Asociación DMO y TAR	79
5.1.1. Pautas sin NRTI	79
5.1.2. Pautas que comparan TDF frente a otros NRTI	81
5.1.3. Estudios que comparan pautas de TDF con NNRTI o con IP/r	82
5.1.1. Estudios con PREP.....	86
5.2. Evolución a largo plazo de la DMO en pacientes que reciben TAR	86
5.3. Fracturas óseas	88

5.4. Características basales y evolución de la DMO.....	90
5.5. Biomarcadores de remodelado óseo en la infección por VIH	91
5.5.1.1. Inflamación y biomarcadores relacionados con el depósito de grasa corporal... ..	94
5.6. Consideraciones finales y limitaciones	95
6. CONCLUSIONES	101
7. BIBLIOGRAFÍA	105
ANEXOS A: APROBACION DEL COMITE ETICO Y DE INVESTIGACION CLINICA.....	121
ANEXO B: CONSENTIMIENTO INFORMADO	123
ANEXO C: CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS	135
ANEXO D: DIAGRAMA DE FLUJO DE ENSAYO CLINICO	151
ANEXO E: OTRA DOCUMENTACION Y PUBLICACIONES	153

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Factores de riesgo para osteoporosis.

Tabla 2. Factores relacionados con el remodelado óseo.

Tabla 3. Factores implicados en la regulación del sistema RANK/RANK-L/OPG

Tabla 4. Factores implicados en la regulación del remodelado óseo

Tabla 5. Cambio en la DMO en los diferentes estudios en pacientes infectados por VIH.

Tabla 6. Características demográficas de la población del estudio

Tabla 7. Situación ósea basal de la población del estudio.

Tabla 8. Características basales asociadas a la infección por VIH.

Tabla 9. Resultados de DXA óseo basal.

Tabla 10. Biomarcadores séricos en visita basal.

Tabla 11. Biomarcadores óseos en visita basal.

Tabla 12. Biomarcadores séricos de inflamación.

Tabla 13. Biomarcadores séricos relacionados con el depósito de grasa corporal.

Tabla 14. Déficit de Vitamina D a las 48 semanas.

Tabla 15. Análisis de los factores asociados a la disminución de la DMO.

Tabla 16. Análisis de los factores asociados a la disminución de la DMO ajustado a CV, deportes, IMC y DMO basal.

Tabla 17. Análisis de los biomarcadores y la asociación con disminución de la DMO.

Tabla 18. Ensayos clínicos en pacientes naïve con estrategias sin TDF.

Tabla 19. Ensayos clínicos en pacientes naïve.

Tabla 20. Incidencia de fracturas óseas.

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Factores etiopatogénicos en el desarrollo de osteoporosis

Figura 2. Carga viral en la randomización

Figura 3. Distribución de CD4 basales

Figura 4. Cambios en DMO en DXA a las 48 semanas.

Figura 5. Pérdida de DMO >5% en la semana 48.

Figura 6. Porcentajes globales osteoporosis, osteopenia y pérdida DMO $\geq 5\%$.

Figura 7. Nuevos casos de osteoporosis, osteopenia y Z-score < -2.

Figura 8. Cambios en los valores analíticos a las 48 semanas.

Figura 9. Cambios en los biomarcadores de metabolismo óseo a las 48 semanas.

Figura 10. Cambios en los biomarcadores de inflamación a las 48 semanas.

Figura 11. Cambios en los biomarcadores relacionados con el depósito de grasa corporal a las 48 semanas.

Figura 12. Variación PTH a las 48 semanas.

ABREVIATURAS Y SIMBOLOS

3TC	Lamivudina
ABC	Abacavir
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ADVP	Adicción a drogas por vía parenteral
ATV/r	Atazanavir/ritonavir
ARN	Ácido ribonucleico
AZT	Zidovudina
cm ²	Centímetro cuadrado
CES	Corticoides
COBI	Cobicistat
CTX	Telopéptidos de colágeno carboxiterminal
cv	Carga viral
d4T	Estavudina
ddC	Zalcitavina
ddI	Didanosina
DE	Desviación estándar
DMO	Densidad mineral ósea
DPD	Deoxipiridinolina urinaria
DRV/r	Darunavir/ritonavir
DXA	Densitometría axial de rayos X de doble energía
EACS	<i>European AIDS Clinical Society</i>
EFV	Efavirenz
ERC	Enfermedad renal crónica
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
EVG	Elvitegravir
FDA	<i>U.S. Food and Drug Administration</i>
FGF	Factor de crecimiento fibroblástico
FRAX	Herramienta de evaluación del riesgo de fractura
FTC	Emtricitabina
GeSIDA	Grupo de estudio de SIDA de la Sociedad Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica
GFR	Filtrado glomerular
GOT/AST	Aspartato aminotransferasa
GPT/ALT	Alanina aminotransferasa
gr	Gramo
IDV	Indinavir
IMC	Índice de masa corporal
INI	Inhibidores de Integrasa
IP	Inhibidores de la proteasa
IP/r	Inhibidores de la proteasa potenciado con ritonavir
ITT-E	Análisis por intención de tratar según exposición
iv	Intravenosa
LPV/r	Lopinavir/ritonavir
mL	Mililitro
mm ³	Milímetro cúbico
MVC	Maraviroc
NNRTI	Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos
NOF	<i>National Osteoporosis Foundation</i>
NRTI	Inhibidores de la transcriptasa inversa análogo de nucleósidos
NTX	Telopéptidos de colágeno amino terminal en orina
NVP	Nevirapina

OC	Osteocalcina
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPG	Osteoprotegerina
OPN	Osteopontina
P1CP	Propérido de colágeno tipo 1 carboxiterminal
P1NP	Propérido de colágeno tipo 1 aminoterminal
PCR	Proteína C reactiva
pDXA	DXA periférica
Pyr	Hidroxiprolina piridinolina
RAL	Raltegravir
RANK	Receptor for <i>Activation of Nuclear Factor Kappa B</i>
RANK-L	Ligando de Receptor for <i>Activation of Nuclear Factor Kappa B</i>
SBAP	Fosfatasa alcalina ósea
sc	Superficie corporal
SIDA	Síndrome de la inmunodeficiencia adquirida
T-score	Nº DE de DMO en comparación con población de referencia
TAF	Tenofovir Alafenamide
TAR	Tratamiento antirretroviral
TARGA	Tratamiento antirretroviral de gran actividad
TDF	Tenofovir disoproxil fumarato
TNF α	Factor de necrosis tumoral α
TRAP-5	Fosfatasa ácida tartrato resistente-5
UI	Unidades internacionales
VHB	Virus de la hepatitis B
VHC	Virus de la hepatitis C
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
Vpr	<i>Viral protein of regulation</i>
VSG	Velocidad de sedimentación globular
Z-score	Nº DE de DMO en relación a población de mismo sexo, raza y edad
μ l	Microlitro

RESUMEN

Introducción. Las alteraciones de la densidad mineral ósea (DMO) son frecuentes en los pacientes VIH. Evaluamos la pérdida de DMO y la evolución de los biomarcadores de metabolismo óseo asociadas al inicio del tratamiento antirretroviral comparando 2 pautas con y sin nucleósidos.

Métodos. Se incluyeron pacientes infectados por VIH naïve a tratamiento antirretroviral que participaban en el subestudio óseo del ensayo clínico abierto, randomizado NEAT001/ANRS143, que evaluó eficacia y seguridad de darunavir (800 mg una vez al día) potenciado con ritonavir (100 mg una vez al día) acompañado de raltegravir (400 mg dos veces al día, pauta ahorradora de nucleósidos) o tenofovir (245 mg una vez al día) y emtricitabina (200 mg una vez al día, pauta estándar). Los criterios de inclusión fueron: carga viral VIH superior a 1000 copias/mL, recuento de células CD4 inferior a 500 cels/ μ L, excepto en los pacientes con infección sintomática. Los criterios de exclusión fueron: HBsAg positivo, embarazo, malignidad activa, aclaramiento de creatinina inferior a 60 mL/min, tratamiento para la osteoporosis, corticoides sistémicos o tratamiento con estrógenos. Se evaluó como objetivo primario el porcentaje medio de cambio en la DMO en columna, cadera y cuello femoral y los cambios en los biomarcadores óseos a las 48 semanas de seguimiento en las 2 pautas de tratamiento.

Resultados. Se incluyeron 133 pacientes, 65 pacientes en el grupo de DRV/r + RAL y 68 pacientes en el grupo de DRV/r + TDF/FTC. A las 48 semanas de seguimiento el grupo tratado con DRV/r + TDF/FTC presentó una mayor pérdida de DMO frente a la pauta libre de NRTI, diferencia media -1.49% (IC95% -2.94, -0.04) en la columna lumbar, -2.04% (IC95% -3.53, -0.55) en el cuello femoral y -2.57% (IC95% -3.79, -1.35) en la cadera. En cuanto a los nuevos casos de osteoporosis y de osteopenia, no se encontraron diferencias entre los 2 grupos de tratamiento, sin embargo el grupo

expuesto a DRV/r + TDF/FTC presentó pérdida DMO $\geq 5\%$ en 42.7% de los pacientes, frente al 13.9% del grupo tratado con DRV/r + RAL, ($p=0.0002$). No se encontraron diferencias entre los dos grupos en la aparición de nuevas fracturas.

En cuanto a los biomarcadores óseos, se encontró un incremento significativamente mayor en el grupo tratado con DRV/r + TDF/FTC en tanto en los biomarcadores de formación como de resorción. La pérdida ósea $\geq 5\%$ se asoció a niveles bajos de P1NP en la randomización ($p=0.02$).

Discusión. Las pautas ahorradoras de NRTI, basadas en raltegravir, se asocian con una menor pérdida de DMO que las pautas convencionales, pudiendo ser consideradas en pacientes con alto riesgo de osteopenia y/o de osteoporosis.

SUMMARY

Introduction. Alterations in bone mineral density (BMD) are common in HIV patients. We evaluate BMD loss and evolution of biomarkers of bone metabolism associated with the initiation of antiretroviral therapy comparing two regimens with and without nucleosides.

Methods. Antiretroviral-naïve adults with HIV were included into bone substudy of open clinical trial, randomized NEAT001 / ANRS143, which evaluated efficacy and safety of darunavir (800 mg once daily) boosted with ritonavir (100 mg once day) plus raltegravir (400 mg twice daily, NRTI-sparing regimen) or tenofovir (245 mg once daily) and emtricitabine (200 mg once daily, standard regimen). Inclusion criteria were: HIV viral load above 1000 copies/mL, CD4 count below 500 cells/uL, except in patients with symptomatic infection. Exclusion criteria were: HBsAg positive, pregnancy, active malignancy, creatinine clearance less than 60 mL / min, treatment for osteoporosis, systemic corticosteroids or oestrogen therapy. We evaluated the average percentage change in BMD at the spine, hip and femoral neck and changes in bone biomarkers at 48 weeks of follow-up in the 2 treatment guidelines as the primary objective.

Results. 133 patients, 65 patients were included in the group of DRV/r + RAL and 68 patients in the DRV/r + TDF/FTC. At 48 weeks of follow-up, the group treated with DRV/r + TDF/FTC presented a higher BMD loss comparing to sparing-NRTI regimen, mean difference -1.49% (95% CI -2.94, -0.04) in lumbar spine, -2.04% (95% CI -3.53, -0.55) in femoral neck and -2.57% (95% CI -3.79, -1.35) in hip. Regarding to the new cases of osteoporosis and osteopenia, no differences between the 2 treatment groups were found, however the group treated with DRV/r + TDF/FTC presented loss DMO $\geq 5\%$ in 42.7% of the patients, compared to 13.9% of the group treated with DRV/r + RAL ($p = 0.0002$). No differences between the two groups in the occurrence of new fractures were found.

On the topic of bone biomarkers, a significantly greater increase in the group treated with DRV/ r + TDF/FTC in both formation and resorption biomarkers was found. Multivariate analyses showed relationship between bone loss greater than $\geq 5\%$ and low levels of P1NP at randomization ($p = 0.02$).

Discussion. The NRTI-sparing regimen, based on raltegravir, was associated with lower BMD loss than conventional regimen, and may be considered in patients with high risk of osteopenia or osteoporosis.

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es un problema de salud pública a nivel mundial. Según la UNAIDS en 2014, la prevalencia del VIH estaba en torno a 36.9 millones de personas, de los que 1,2 millones de pacientes fallecieron por la progresión de la inmunodeficiencia.¹

Con la optimización del tratamiento antirretroviral (TAR) la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes infectados por VIH ha mejorado notablemente en las últimas dos décadas. El aumento en la supervivencia ha transformado la infección por VIH en una enfermedad crónica con múltiples comorbilidades asociadas y manifestaciones clínicas muy variables, relacionadas con la capacidad del VIH para afectar cualquier órgano, aparato o sistema así como por los efectos secundarios y toxicidades derivadas del TAR. Complicaciones asociadas a la infección por VIH tales como la enfermedad cardiovascular, el deterioro cognitivo, la cirrosis y la osteoporosis, que no eran frecuentes en la literatura médica al comienzo de la epidemia, han aumentado su frecuencia en los últimos años.

1.1. Evolución de la morbilidad y de la mortalidad de la población infectada por VIH

La introducción de los inhibidores de la proteasa en el TAR supuso una reducción drástica de la mortalidad en los pacientes que presentaban infección por VIH grave, como resultado de un mejor control virológico e inmunológico y, consecuentemente, de las enfermedades oportunistas.²

La tasa de mortalidad en toda Europa cayó rápidamente, en los primeros dos años del inicio del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), el número de las muertes disminuyó una quinta parte en comparación a la época previa.³ Estudios posteriores han confirmado estos hallazgos iniciales, incluyendo una disminución en la

incidencia combinada de SIDA y muerte.^{2,4-6}

La proporción de muertes atribuidas a complicaciones no infecciosas crónicas en los pacientes infectados por VIH ha aumentado en los últimos 15 años. En un estudio de la Cohorte suiza de pacientes infectados por VIH, en el que analizan los pacientes desde 1988 hasta 2010, en la era pre-TARGA, un 78% de las muertes se atribuyeron a causas relacionadas con el sida. Esta tasa disminuyó a un 15% en el periodo 2005-2010. Sin embargo, la proporción de muertes no asociadas a sida se incrementó de un 17% a un 71%.⁷ La activación inmune persistente durante la infección por el VIH en tratamiento esta aceptada como un factor patogénico en el desarrollo de eventos no SIDA.⁸⁻¹⁰ Se cree que diferentes mecanismos patogénicos pueden fomentar la activación inmune en los pacientes infectados por VIH tratados, incluyendo aumento de la translocación bacteriana, diversas co-infecciones y la replicación viral residual de VIH en reservorios celulares y anatómicos.^{8,11}

El espectro de edad de los pacientes infectados por VIH se ha modificado en todo el mundo, apreciándose un envejecimiento de los pacientes, en parte como consecuencia de un tratamiento efectivo.¹² Debido al aumento de la supervivencia de los pacientes infectados por VIH, nuevas complicaciones, que precisaban mayor tiempo para su desarrollo, han incrementado su prevalencia.^{13,14} Estas comorbilidades incluyen enfermedades que están fuertemente asociadas con factores de riesgo modificables, como la diabetes, enfermedades cardiovasculares, renales y afectación ósea.¹⁵

Estudios recientemente publicados estiman que la morbilidad grave y la mortalidad serán cada vez más frecuentemente ocasionadas por los eventos no SIDA, en concreto por enfermedad cardiovascular, enfermedad renal terminal, enfermedad hepática descompensada y cáncer no definitorio de SIDA, así como las alteraciones del metabolismo óseo.¹²

Aunque las complicaciones metabólicas se consideraron inicialmente como el resultado de las toxicidades antirretrovirales, investigaciones posteriores han descrito otros factores asociados a su desarrollo, como las características del huésped y los efectos virales directos.¹⁶ Según Lundgren et al., la replicación viral no controlada y la co-infección VHC también podrían estar implicadas.¹⁷

La consecuencia de estas complicaciones metabólicas es el desarrollo de mayor enfermedad cardiovascular, que ha aumentado su prevalencia en los pacientes infectados por VIH en los últimos años. Incluso ajustado por edad, sexo, raza, hipertensión, diabetes mellitus y el colesterol, la infección por el VIH se asoció con una mayor incidencia de IAM estadísticamente significativa (RR 1,75, IC95% 1.51, 2.02).¹⁸ Los cambios en la distribución de la grasa corporal, la dislipemia y los trastornos del metabolismo de la glucosa son los efectos tóxicos del TAR, que más influirían en el desarrollo de las complicaciones cardiovasculares.¹⁶ Los estudios que comparan pacientes con y sin infección por VIH han demostrado que las pacientes infectados por VIH tienen mayores tasas de insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, ictus y cáncer.¹²

La mayor edad de los pacientes, la mayor prevalencia de alteraciones metabólicas y la acumulación de riesgo vascular pueden estar favoreciendo el desarrollo de enfermedad renal crónica en la población infectada por VIH. La función renal puede estar alterada en más del 30% de los pacientes infectados por VIH, ocasionando en algunos pacientes enfermedad renal terminal. Las consecuencias a largo plazo de la disfunción renal crónica en los pacientes con infección por el VIH no están bien esclarecidas. Se produce una repercusión sistémica, que podría tener mayor importancia en los pacientes infectados por VIH, ya que es preciso ajustar las dosis del TAR y de otros medicamentos necesarios para el tratamiento de las comorbilidades asociadas.¹⁹

Las alteraciones del metabolismo óseo pueden aparecer en cualquier fase de la infección, siendo frecuentes en las fases iniciales y pudiendo ser muy invalidantes para el paciente, por lo que han cobrado importancia.^{20,21} El primer estudio publicado de osteoporosis en pacientes infectados por VIH fue publicado en 1997, comparando con controles no VIH, sin encontrar diferencias en la mineralización.²² Desde entonces muchos estudios se han publicado, evidenciando una clara diferencia frente a la población no infectada.²³⁻²⁶

1.2. Concepto y diagnóstico de osteoporosis

1.2.1. Concepto

La osteoporosis es una enfermedad del esqueleto que condiciona un incremento de la fragilidad del mismo y un mayor riesgo de presentar fracturas óseas. Se trata de un trastorno que se asocia a una disminución de la resistencia ósea por deterioro de la microarquitectura que condiciona un aumento de la fragilidad, y que es debido a la alteración del remodelado óseo y el equilibrio existente entre la reabsorción ósea y la formación ósea.

Se estima que aproximadamente 150-200 millones de personas en el mundo y el 55% de la población americana, con edad superior a 50 años presenta osteoporosis o baja densidad mineral ósea (DMO).²⁷ En la Unión Europea en 2010 se estimaba que 22 millones de mujeres y 5,5 millones de hombres estaban afectados.²⁸ La osteoporosis es más frecuente en mujeres posmenopáusicas, estimándose que alrededor del 33% de las mujeres mayores de 50 años va a sufrir osteoporosis, aunque también puede estar presente en varones y mujeres con otras enfermedades asociadas a pérdida de mineralización ósea.^{27,29} En Europa se estima que una de cada tres mujeres y uno de cada cinco hombres pueden presentar una fractura osteoporótica a lo largo de su vida.²⁸ En España aproximadamente el 13% de la población femenina presenta

osteoporosis en columna lumbar o en cuello femoral, aumentando estas cifras a 26% en las mujeres mayores de 50 años.³⁰

Sabemos que la osteoporosis es una enfermedad multifactorial. Algunos factores condicionantes están claramente implicados en la patogenia de la osteoporosis: el envejecimiento, la menopausia y el tratamiento con corticoides (CES).

También se han asociado, aunque con menor certeza, otros factores: el índice de masa corporal (IMC) bajo, la malnutrición, el hipogonadismo, las alteraciones en el metabolismo calcio-fósforo. También se ha relacionado con ciertos factores del estilo de vida (sedentarismo, tabaquismo, alcoholismo, adicción a drogas vía parenteral (ADVP), tratamiento con metadona), y el uso de ciertos fármacos...³¹⁻³⁶

La nutrición y el estilo de vida también son elementos importantes en el desarrollo óseo, aunque los factores genéticos son los principales determinantes de la masa y de la densidad ósea.

Múltiples genes controlan el crecimiento del esqueleto. Se han estudiado diversos genes implicados en el metabolismo hormonal y del calcio sin encontrarse una clara relación. Hasta el momento, sólo el polimorfismo Sp1 del gen de la cadena alfa-1 del colágeno 1 (COLIA 1) ha mostrado la asociación con masa ósea baja e incremento del riesgo de fractura.³⁷

La tabla siguientes resume todos los factores y enfermedades médicas o ciertas características del estilo de vida, que se han visto implicados en el desarrollo de osteoporosis.

Tabla 1. Factores de riesgo para el desarrollo de osteoporosis.

Genéticos o constitucionales	Raza blanca o asiática Historia familiar fractura Longitud del cuello del fémur Menopausia prematura (menor 45 años) Menarquia tardía	Nutricionales y estilos de vida	Nulípara Amenorrea secundaria más de 1 año Hábito tabáquico Ingesta excesiva de alcohol Inactividad - sedentarismo Inmovilización prolongada Nutrición parenteral prolongada Bajo peso corporal (IMC menor 19 kg/cm ²)
Trastornos médicos	Anorexia nerviosa Síndrome de malabsorción Hiperparatiroidismo primario Hipertiroidismo Hipogonadismo Prolactinoma Hiperkortisolismo Artritis reumatoide Cirrosis biliar primaria Enfermedad celiaca Enfermedad inflamatoria intestinal Insuficiencia renal crónica EPOC	Fármacos	Tratamiento prolongado/crónico con corticoides Tratamiento excesivo hormona tiroidea Anticoagulantes Anticonvulsivantes Antagonistas de GnRH Citostáticos

Las manifestaciones clínicas de la osteoporosis son fundamentalmente las fracturas óseas, principalmente vertebrales y femorales, aunque también pueden presentarse a otros niveles tras mínimos traumatismos. Frecuentemente, se manifiesta como una enfermedad silente, que a menudo se diagnostica cuando ya ha llegado a su expresión final: las fracturas. En el año 2000 se estimó que a nivel mundial aproximadamente 9,0 millones de fracturas son producidas por osteoporosis, representando en Europa el 34,8%.³⁸

La incidencia de fractura de cadera aumenta exponencialmente con la edad, con un mayor aumento a partir de los 70-75 años en la mujer y de los 80-85 en el varón. La tasa de mortalidad de la fractura de cadera en fase aguda en pacientes hospitalizados ha sido calculada en un 5-8%, llegando a superar el 30% para los dos primeros años.³⁹

Todos estos datos han convertido a la osteoporosis en un problema de salud pública dada a la carga que supone para la sociedad en términos de morbilidad, de mortalidad

o de coste económico.^{40,41}

1.2.2. Patogenia de la osteoporosis.

La osteoporosis se desarrolla como consecuencia del desequilibrio en el remodelado óseo - entre la formación y la pérdida ósea - relacionado con la edad y con otros factores intrínsecos y extrínsecos que aceleran el proceso.

El remodelado óseo, imprescindible para el crecimiento, tiene dos funciones principalmente, reparar microlesiones óseas y obtener calcio del hueso para mantener su homeostasis sérica. Se activa por las microlesiones óseas, por cargas excesivas o acumuladas o por demandas agudas de calcio.

El remodelado óseo esta mediado principalmente por los osteoclastos y se pueden diferenciar varias etapas:^{42,43}

1. Activación de los precursores de osteoclastos, con posterior maduración a osteoclastos multinucleados, influenciados por hormonas y determinados factores mecánicos.
2. Resorción de hueso por los osteoclastos.
3. Inversión de la señal de resorción, mediante órdenes locales mal conocidas.
4. Formación de nuevo hueso que llena la cavidad por resorción por los osteoblastos.

1.2.3. Regulación del remodelado óseo

Hay diversos factores implicados en la regulación del remodelado óseo: 1) factores celulares: osteoclastos y osteoblastos; 2) factores humorales: hormonas circulantes (estrógenos, andrógenos, vitamina D y hormona paratiroidea (PTH)), calcitonina, factores de crecimiento producidos localmente (factor de crecimiento insulínico (IGF) IGF-I e IGF-II), factor transformador del crecimiento beta (TGFβ), péptido relacionado

con la hormona paratiroidea (PTHrP)), diversas interleucinas, prostaglandinas y factor de necrosis tumoral (TNF α); y 3) factores mecánicos, como fuerzas gravitacionales, peso, falta de actividad física, contractilidad muscular y microlesiones.²⁹

Tabla 2. Factores relacionados con el remodelado óseo.

Factores mecánicos	Factores no mecánicos
Fuerza de gravedad	Edad / Sexo / Genética
Peso	Hormonas
Actividad física	Factores locales
Contractilidad muscular	Dieta
Esfuerzo	Algunas enfermedades

La edad y el peso corporal total, tanto por la grasa corporal como por la masa magra, son un factor de riesgo importante para las alteraciones de la DMO y las fracturas vertebrales y de cadera.⁴³ El peso corporal parece intervenir tanto en el recambio óseo como en la densidad ósea. Investigaciones previas apoyan esta hipótesis ya que observaron que la pérdida de peso de larga evolución se traducía en aumentos en los algunos marcadores de resorción ósea (deoxipiridinolina (DPD) e hidroxiprolina piridinolina(Pyr)).^{44,45}

Otros estudios han demostrado que existe una correlación negativa del IMC y la masa ósea en mujeres pre, peri y posmenopáusicas. También se observó una correlación negativa en mujeres peri-menopáusicas y posmenopáusicas entre los niveles de fosfatasa ácida tartrato resistente 5 (TRAP-5) y el IMC más alto, lo que indica una probable disminución en el número y la actividad de los osteoclastos.⁴⁶

1.2.3.1. Factores celulares

Los osteoclastos originan un fenómeno de destrucción ósea, denominada resorción, en el seno del hueso cortical, dejando una cavidad cilíndrica al desplazarse de forma

longitudinal. Segregan protones y enzimas proteolíticas (fundamentalmente catepsinas) que producen una acidificación de la matriz ósea que favorece la desmineralización.²⁷

Los osteoclastos proceden de células mononucleares del sistema monocito-macrófago que se diferencian tras la estimulación por un factor macrofágico liberado por los osteoblastos del estroma. Para completar su diferenciación es necesaria la acción de los osteocitos por la activación del sistema RANK/RANK-L/osteoprotegerina (OPG), ante la mayor expresión de receptor activador del factor nuclear κ B ligando (RANK-L) por los osteoblastos.

1.2.3.2. Factores humorales

1.2.3.2.1. Factores locales

El sistema RANK/RANK-L/OPG es uno de los principales reguladores del remodelado óseo. Los osteoblastos y osteoclastos se comunican mediante una citocina perteneciente a la familia del TNF denominada RANK-L, presente en la membrana de los osteoblastos, que se une a su receptor RANK de la familia TNFR presente en los osteoclastos.^{30,47}

La liberación de RANK-L actúa sobre los precursores de los osteoclastos, induciendo su maduración, y sobre los osteoclastos maduros, aumentando su actividad. Paralelamente se produce la secreción de OPG, receptor osteoblástico también de la familia TNFR, que se une a su ligando, RANK-L.²⁷

La activación de RANK-L está influenciada por diversas hormonas y citocinas que actúan sobre receptores de osteoblastos. Estos factores también parecen intervenir en la producción de OPG, disminuyendo su producción y aumentando el cociente RANK-L/OPG, principal determinante de la resorción ósea.²⁷

Tabla 3. Factores implicados en la regulación del sistema RANK/RANK-L/OPG

		RANK	RANK-L	OPG
Calcitriol		+	+	+/-
Estrógenos			- / —	+
Testosterona			—	+/-
Glucocorticoides			+	-
PTH		-	+	
Citoquinas	IL-1	+	+	
	IL-4	- / —		
	IL-7		+	
	IL-13	—	+	+
	IL-17	—	+	+
	TNFα		+	
	INFγ	+	+	+
Factores de crecimiento	PGE2		+	-
	TGF-β	—	+/-	+

+ aumenta la expresión. - disminuye la expresión. — no se ha estudiado.

IL-1: Interleucina 1. IL-4: Interleucina 4. IL-7: Interleucina 7. IL-13: Interleucina 13. IL-17: Interleucina 17. TNF α : Factor de necrosis tumoral. INF γ : Interferón gamma. PGE: Prostaglandina E 2. TGF- β : Factor de crecimiento transformador β .

El sistema RANK-RANKL-OPG es el sistema efector final común regulador del equilibrio entre formación y resorción, en el que confluyen factores celulares y endocrinológicos auto y paracrinos (estrógenos, vitamina D, PTH, calcitonina, incluso corticoides...), así como varios factores de crecimiento, interleuquinas y leucotrienos, llevando a la interacción entre una célula destructora de hueso y una formadora de nuevo material óseo.³⁰

Agentes prorrésorptivos, como la PTH y las interleucinas IL-1, IL-7 e IL, 17, intervienen en la regulación de RANK-L. Por otro lado, moléculas que inhiben la resorción ósea, como los estrógenos, el interferón (INF) e IL-13, también intervienen en la regulación del equilibrio del RANK-L/OPG.^{30,48,49}

El descubrimiento del sistema RANK-RANKL-OPG ha permitido el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas para la osteoporosis y otras enfermedades relacionadas con alteraciones en el metabolismo óseo. Su mejor conocimiento podría explicar las alteraciones óseas que se producen en ciertas enfermedades en las que la inmunidad y posiblemente el estado proinflamatorio que algunas asocian, tiene un papel relevante, como son: la leucemia, las metástasis óseas o determinadas infecciones virales, como podría ser la infección por el VIH.⁴²

1.2.3.2.1. Hormonas circulantes e interleuquinas

Los factores hormonales son principalmente las hormonas calciotropas: PTH, calcitriol y calcitonina. Existen además otras hormonas no específicas del metabolismo mineral que también intervienen en el mismo, como son las hormonas sexuales, las hormonas tiroideas, los glucocorticoides, la hormona de crecimiento y la leptina.

La PTH produce una estimulación indirecta, mediante los osteoblastos, al iniciar el ciclo de remodelado óseo, produciendo mayor efecto a nivel del hueso trabecular. El calcitriol inhibe la secreción de la PTH y facilita la mineralización ósea.²⁷ La función principal de la vitamina D es regular la homeostasis del calcio en el intestino, los riñones y el hueso. Actúa en la absorción intestinal de calcio y fosfato y moviliza el calcio de los huesos mediante la acción de la PTH actuando sobre RANK-L.⁵⁰ Por el contrario, la calcitonina inhibe la acción de los osteoclastos.²⁷

Las hormonas sexuales son imprescindibles para que se produzca la maduración del esqueleto, alcanzando la masa ósea máxima al inicio de la edad adulta como consecuencia del aumento de su producción en la pubertad. La ausencia de estrógenos condiciona un aumento de osteoclastos. En las mujeres, el metabolismo óseo se relaciona principalmente con el estado hormonal debido a la función

protectora de los estrógenos, que básicamente consiste en la producción de citoquinas pro-inflamatorias, IL-1, IL-6 y RANKL, que inhiben de este modo la diferenciación de osteoclastos.⁵¹

Tabla 4. Factores implicados en la regulación del remodelado óseo

		Estímulo resorción	Inhibición resorción	Aumento formación
Citoquinas	IL-1	+		
	IL-4		+	
	IL-6	+		
	IL-14	+		
	TNFα	+		
	GM-GSF	+		
	M-GSF	+		
	INFγ		+	
	PGE	+		
Factores de crecimiento	IGF-I y II			+
	TGF			+
	FGF	+		
	PDGF	+		
Leucotrienos		+		
Oxido Nítrico				+

+ aumenta. - disminuye.

IL-1: Interleucina 1. IL-4: Interleucina 4. IL-6: Interleucina 6. IL-14: Interleucina 14. TNF α : Factor de necrosis tumoral. GM-GSF: Factor estimulante de colonias de granulocitos. M-CSF: Factor estimulante de colonias de monocitos. INF γ : Interferón gamma. PGE: Prostaglandina E. IGF: Factores de crecimiento análogos a la insulina. FGF Factor de crecimiento fibroblástico. PDGF: Factor de crecimiento derivado de plaquetas.

La caracterización de las adipocinas, la leptina y la adiponectina, ha apoyado la relación del metabolismo graso y óseo. La leptina podría ser un modulador entre la grasa y el hueso, interviniendo en la regulación de los procesos de remodelación ósea.⁴⁶ En algunos estudios las concentraciones más altas de leptina y las más bajas de adiponectina se han correlacionado con un mayor Z-score.⁵²

La leptina podría tanto estimular directamente a los osteoblastos como inhibirlos mediante el sistema nervioso simpático, a través de su actuación sobre el hipotálamo.⁵³ En un estudio en mujeres con amenorrea hipotalámica y déficit de leptina, la administración de leptina exógena produjo un aumento de la masa ósea en

la columna lumbar.⁵⁴ Sin embargo, en un estudio publicado por Madeddu en 2009, en pacientes infectados por VIH con TAR, se observó una correlación negativa entre la leptina y la DMO y los niveles de Pyr, DPD y fosfatasa alcalina ósea (SBAP), sugiriendo un posible efecto inhibitorio de la leptina sobre el metabolismo óseo.⁵³

La adiponectina es otro regulador endocrino sintetizado por los adipocitos. Aunque varios estudios han demostrado que la adiponectina tiene un efecto adverso sobre la masa ósea, principalmente por estímulo de la resorción ósea, este péptido también puede aumentar la proliferación y la diferenciación de los osteoblastos, inhibir la actividad de los osteoclastos, y reducir la resorción ósea.⁵⁵ La adiponectina aumenta la sensibilidad a la insulina y niveles bajos en el plasma han sido asociados con la obesidad y la diabetes tipo 2. Según diversos estudios los niveles plasmáticos de adiponectina se correlacionan inversamente con la DMO, incluso después de ajustar por factores de confusión, como el IMC, la masa grasa corporal total y la distribución de la grasa corporal.⁴⁶

1.2.4. Diagnóstico

El diagnóstico de osteoporosis está basado fundamentalmente en el estudio de imagen, principalmente el DXA, mientras que las determinaciones analíticas parecen tener más relevancia en la confirmación del diagnóstico y en el seguimiento.

1.2.4.1. Pruebas de imagen

Distintas pruebas radiológicas son útiles para el diagnóstico de osteoporosis. Se realizaba mediante confirmación histológica, pero dado el carácter cruento del método, se desarrollaron otras estrategias no invasivas. En todo caso, la elección de las pruebas de imagen debe estar motivada por la información que proporcionan, por la radiación que producen y por su utilidad en el seguimiento. Estas características han hecho que el Dual-energy X-ray absorptiometry (DXA), tras valoración riesgo-

beneficio se haya convertido en la técnica de elección tanto para el diagnóstico y para el seguimiento de la osteoporosis a pesar de la radiación emitida.

1.2.4.1.1. Dual-energy X-ray absorptiometry (DXA)

La densitometría ósea es considerada el gold standard para determinar la DMO y secundariamente el riesgo de fractura.⁵⁶ Existen distintos equipos para la medición de la DMO. Uno de los más conocidos y usados es el Hologic QDR 4500^a, que es un densitómetro óseo de rayos X de haz en abanico, que utiliza una baja dosis de rayos X. Utiliza dos niveles de energía diferentes para estimar el contenido mineral óseo y la DMO.⁵⁷

En base a la recomendación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), los resultados densitométricos se expresan en términos absolutos de gramos de mineral por centímetro cuadrado (g/cm^2) así como en la relación basada en dos normas: la comparación con la densidad mineral ósea de la población de referencia emparejada por edad, sexo y etnia (Z-score), o la comparación con una población de referencia para adultos jóvenes (<30 años) del mismo sexo (T-score). El cálculo del T-score y del Z-score se basa en la determinación de la diferencia entre la DMO del paciente y la media de la DMO de la población de referencia, dividido por la desviación estándar (DE) de la población de referencia.

El diagnóstico densitométrico de osteoporosis se establece desde el punto de vista operativo como densidad ósea 2,5 DE por debajo de la media observada en adultos jóvenes sanos de raza y género similares, o lo que es lo mismo como puntuación T-score menor de 2,5.³⁹ Los casos que se encuentran en el extremo más bajo de los límites de lo normal para personas jóvenes (puntuación T-score 1 y -2.5 DE por debajo de la media) se definen como individuos con densidad ósea baja - osteopenia - y se consideran con riesgo incrementado de osteoporosis.³⁹

En las mujeres premenopáusicas y varones menores de 50 años se debe utilizar Z-score, definiéndose osteoporosis como DMO <-2.5 DE y osteopenia DMO entre -1 y -2.5 DE por debajo de la media.

Según la *National Osteoporosis Foundation* (NOF), se recomienda evaluar la DMO en pacientes con riesgo de osteoporosis.³⁹

- Mujeres mayores de 65 años.
- Mujeres posmenopáusicas.
- Mujeres perimenopáusicas, entre 50-69 años, con factores de riesgo clínicos de fractura: el bajo peso corporal, fractura previa, o fármacos con riesgo de fractura.
- Hombres a partir de los 70 años de edad
- Hombres entre 50-69 años con factores de riesgo clínicos de fractura.
- Adultos mayores de 50 años con una fractura previa por fragilidad.
- Adultos con una enfermedad asociada a baja masa ósea o pérdida de masa ósea.
- Adultos con tratamientos asociados a pérdida de masa ósea.
- Cualquier persona que se considere para el inicio de tratamiento de osteoporosis.
- Cualquier persona que se está tratando, para monitorización de tratamiento de osteoporosis.

1.2.4.2. Diagnóstico analítico

Frente a la importancia de las técnicas de imagen en el diagnóstico de la osteoporosis, la realización de una analítica básica y la valoración de biomarcadores séricos puede tener otras indicaciones:

- Diagnóstico diferencial de osteoporosis.

- Estudio de causas de osteoporosis y de factores agravantes.
- Evaluación de gravedad/pronóstico de la osteoporosis y riesgo de fracturas.
- Seguimiento y adherencia en el tratamiento.

1.2.4.2.1. Analítica básica

Los parámetros analíticos básicos de utilidad en el estudio de la osteoporosis y su diagnóstico diferencial son: hemograma, proteinograma y velocidad de sedimentación globular, para descartar mielomas múltiples y valorar indicios de otras neoplasias; función hepática y creatinina, para descartar la existencia de enfermedades hepáticas y renales; proteinograma, en el caso de ancianos con sospecha de mieloma; hormonas tiroideas y TSH, en contexto de hipertiroidismo; LH y testosterona en los varones, para descartar hipogonadismo.

El estudio del balance metabólico óseo también es necesario en los pacientes con osteoporosis y debe incluir calciuria y niveles séricos de fosfatasa alcalina, calcio, fósforo y 25-OH vitamina D.²⁰ Los déficits de calcio y vitamina D incrementan el riesgo de desarrollar osteoporosis. El sistema hormonal D, debe valorarse midiendo 25-OH vitamina D. Se considera déficit vitamina D niveles inferiores a 20 mg/ml.^{50,58-60}

1.2.4.2.2. Biomarcadores séricos

Los marcadores bioquímicos de remodelación ósea pueden diferenciarse según su intervención en la formación ósea o en la resorción ósea.^{31,61}

La formación ósea puede estimarse midiendo: SBAP, osteocalcina (OC), péptido aminoterminal de procolágeno tipo 1 (P1NP), péptido carboxiterminal de procolágeno tipo 1 (P1CP), OPG y TRAP-5.

Los marcadores séricos para evaluar la resorción ósea son: los telopéptidos de colágeno carboxiterminal (CTX), RANKL, osteopontina (OPN) y fosfatasa ácida ósea.

En orina los marcadores de resorción ósea que pueden determinarse son: Pyr, DPD y telopéptidos de colágeno aminoterminal (NTX).

La utilidad de los marcadores bioquímicos de recambio óseo se encuentra en:³⁹

- Predecir el riesgo de fractura de forma independiente de la densidad ósea .
- Estimar magnitud de la reducción del riesgo de fracturas, cuando se repite después de 3-6 meses de tratamiento.
- Valorar el aumento de la DMO tras tratamiento con bifosfonatos.
- Predecir progresión de la pérdida de hueso.
- Ayudar a determinar el grado de cumplimiento del paciente

1.2.4.3. Riesgo de Fracturas

Según la NOF, los factores de riesgo para el desarrollo de fracturas son: la baja DMO, la historia previa y familiar de fracturas, la delgadez y el hábito tabáquico activo.³⁹

La DMO es un excelente predictor del desarrollo de fracturas, pero su combinación con los factores de riesgo clínicos mejora su valor predictivo.⁵⁶ Independientemente de la DMO, de la edad y de otros factores de riesgo clínicos, la confirmación de fracturas vertebrales radiográficamente de cualquier otra localización.

Para estimar el riesgo de fracturas habitualmente se utiliza una herramienta electrónica, denominada FRAX®.⁶² El sistema FRAX® estima la probabilidad a 10 años de una fractura osteoporótica mayor (definida como fractura vertebral, cadera, antebrazo o fractura de húmero proximal).³⁹ El FRAX® utiliza como datos la DMO del cuello femoral, la edad, la sexo, la talla, la peso y otros factores de riesgo clínicos (fractura previa, progenitor con fractura de cadera, fumador activo, toma de CES, artritis reumatoide, osteoporosis secundaria y alcoholismo con ingesta diaria de al menos 3 unidades de alcohol).^{27,56} El FRAX® ha sido validado en EEUU para

pacientes mayores de 50 años, aunque permite la posibilidad de adaptación a otros países.

1.3. Tratamiento de la osteoporosis

La NOF recomienda el inicio de tratamiento de osteoporosis en las mujeres posmenopáusicas y en los hombres mayores de 50 años que presenten:

- Fractura de cadera o vertebral.
- T-score menor o igual a -2,5 en el cuello femoral o la columna vertebral después de una evaluación apropiada para excluir causas secundarias.
- DMO baja (T-score entre -1,0 y -2,5 en cuello femoral o en columna vertebral) y una probabilidad de una fractura de cadera en 10 años de 3% o más, o una probabilidad de fractura en 10 años relacionada con la osteoporosis de 20% o más, basado en la versión del FRAX de EE.UU.

1.3.1. Suplementos nutricionales

Las recomendaciones para todos los pacientes son las siguientes:⁵⁶

- Ingesta diaria de calcio elemento, al menos 1200 mg, con dieta y suplementos si fuera necesario.
- Vitamina D3, 800-1000 UI al día.
- Ejercicio físico regular
- Prevención de caídas
- Evitar consumo de tabaco y de alcohol.

1.3.2. Tratamiento dirigido

El tratamiento dirigido se basa en el tratamiento con bifosfonatos y fármacos de segunda línea, como tratamiento de rescate. Estrategias de terapia secuencial y terapias de combinación se han planteado en pacientes con osteoporosis severa.

1.3.2.1. Bifosfonatos

Se consideran los fármacos de primera línea. Producen una disminución de la actividad de los osteoclastos y por consiguiente de la resorción ósea. Existen varias preparaciones: alendronato, risendronato, ibandronato y zolendronato, con diferencias en sus efectos y consecuencias. Reducen el riesgo de fracturas vertebrales y algunos de ellos, alendronato y zolendronato, pueden reducir el riesgo de fractura de cadera y no vertebrales. Los bifosfonatos de administración oral presentan efectos secundarios relacionados con dificultad para deglución, dispepsia y úlcera gástrica. Los bifosfonatos con administración iv pueden producir osteonecrosis de la mandíbula, habitualmente en pacientes oncológicos que han recibido varias dosis.⁶³

1.4. Osteoporosis y VIH

Resultados de estudios transversales y longitudinales han demostrado que los pacientes infectados con el VIH tienen una mayor prevalencia de baja DMO, estimándose disminución de la DMO en 30-70% de los pacientes infectados, según los diferentes estudios. En cuanto a la DMO de forma global, se ha observado un descenso hasta 6 veces superior frente a población no infectada por VIH.³³

La prevalencia de osteoporosis se estima entre 5-20% de la población infectada por VIH y según algún autor la estima más próxima al 15%, más de tres veces superior a la población no infectada por VIH.^{11,25,32,64,65} Lo mismo ocurre con la osteopenia, cuya prevalencia se estima entre 40-87% de los pacientes infectados por VIH.^{25,64} Esta gran variabilidad podría explicarse por la heterogenicidad de la población estudiada, ya que se incluyen tanto pacientes naïve como tratados.

1.4.1. Factores etiopatogénicos asociados al desarrollo de la osteoporosis en el paciente VIH

Hay dos hipótesis para explicar la reducción de la DMO en pacientes infectados por

VIH. La primera hipótesis plantea una alteración del metabolismo óseo por los efectos directos del VIH sobre los osteoclastos y los osteoblastos, y/o por la inflamación crónica que se asocia a la infección por VIH.

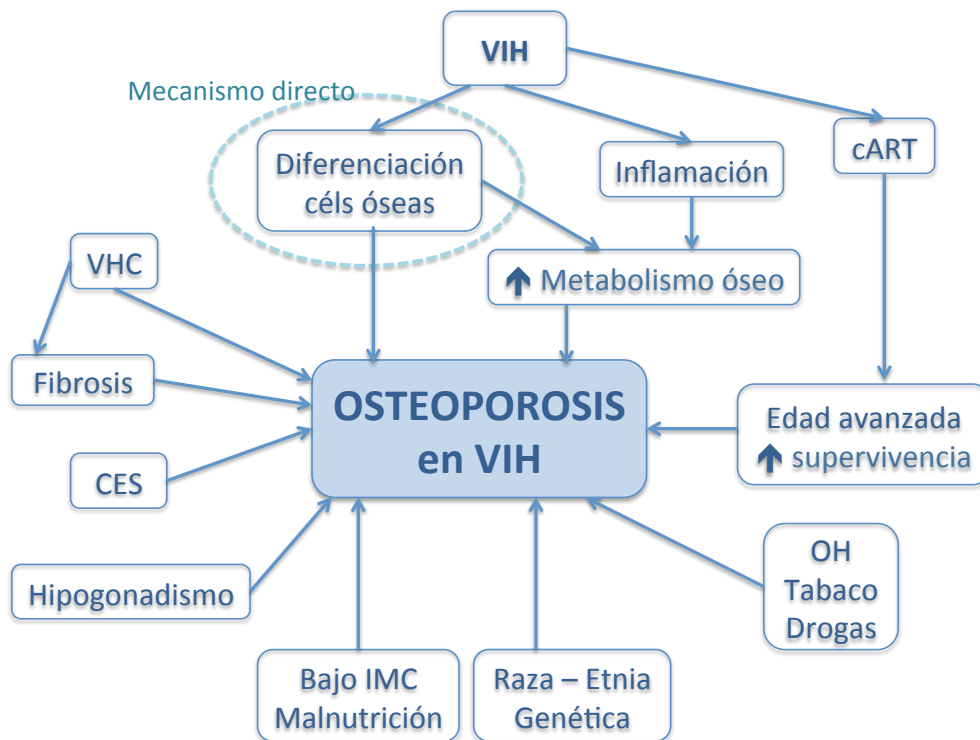
La segunda hipótesis se basa en la existencia de un exceso de los factores de riesgo habituales (bajo peso, tabaquismo, aumento del metabolismo basal, opioides...), en los pacientes infectados por VIH que predispondrían al mayor desarrollo de osteopenia. Conviene recordar que los factores clásicos de riesgo de osteoporosis, como el consumo de tabaco y alcohol o algunas enfermedades, como la hepatopatía crónica, son más frecuentes en los pacientes infectados por el VIH que en la población general. La malnutrición, frecuente en estos pacientes, también es un conocido factor de riesgo de osteoporosis. En 2014, Kooij et al, publicaron datos de la cohorte AGE_{HIV}, comparándolos con pacientes homosexuales no infectados. Encontraron una mayor prevalencia de osteoporosis en los pacientes infectados por VIH tratados, explicándose en gran medida por su menor peso corporal y mayor porcentaje de fumadores.⁶⁶

La convergencia de la primera hipótesis -acción directa del VIH y de la inflamación crónica secundaria sobre los osteoclastos y osteoblastos- y de la segunda hipótesis – exceso de los factores de riesgo tradicionales - explicaría todos los mecanismos que se han visto implicados en la mayor pérdida de DMO de los pacientes infectados por VIH.⁶⁷

Varios estudios han publicado la relación de la carga viral, de la duración de la infección, del VIH y la enfermedad VIH más avanzada (menor nadir de linfocitos CD4+ en sangre) con el mayor riesgo de DMO baja.⁶⁸⁻⁷³ En estudios previos se habían confirmado la asociación de factores de riesgo de baja DMO específicos de la enfermedad VIH,⁷⁴ como son: la duración de la enfermedad, la hipovitaminosis D, la co-infección por VHC/VIH y la terapia antirretroviral con TDF

Junto a esto, hay varios factores directamente relacionados con la infección por VIH que parecen estar implicados en aumento de prevalencia de osteoporosis.^{68,75-78}

Figura 1. Factores etiopatogénicos en el desarrollo de osteoporosis



1.4.1.1. Factores propios relacionados con la infección por vih

El VIH puede infectar las células estromales de la médula ósea, afectándose por ello las células estromales preosteoblásticas, que tras su diferenciación, originarán los osteoblastos. De este modo, podrían verse afectados los osteoblastos y finalmente la formación de hueso.^{25,31,32,69,78-80}

Varios trabajos experimentales y clínicos aportan evidencias sobre los efectos del VIH en el metabolismo óseo. Parece ser que las proteínas del VIH pueden modular la función y el desarrollo de los osteoblastos y los osteoclastos.^{81,82} Estudios in vitro han mostrado una posible reducción del número de precursores mesenquimales disponibles mediante la inducción de la senescencia, mediada por proteínas virales Tat y Nef, a través de la inflamación, que se alteraría secundariamente la

diferenciación a osteoblastos.⁸³ Publicaciones recientes asocian la acción de las proteínas tat y rev del VIH con un incremento en la formación de osteoclastos, cuantificada en el 70% y en el 26% respectivamente, en comparación con la inhibición del 75% producida por zolendronato.⁸⁴ Fakruddin y colaboradores han postulado que el VIH por si solo puede también actuar directamente sobre la actividad de los osteoclastos. La proteína gp120 parece promover la osteoclastogénesis y la resorción ósea a través de la inducción de la producción de RANK-L por células T.⁸² Lo mismo ocurre con Vpr (*viral protein of regulation*), que aumenta la expresión de RANKL en células mononucleares.

1.4.1.2. Inflamación y desmineralización

Podría ocurrir que el VIH actuase además de forma indirecta, como consecuencia del estado proinflamatorio y de la activación inmune asociada a la infección por VIH. La activación linfocitaria, principalmente de las células B, y la liberación de citoquinas actuarían estimulando la resorción ósea, mediante el ligando del receptor RANKL.³¹

Dado que la disfunción de las células B es un componente importante de la enfermedad por VIH avanzada, se explicaría una asociación de esta con la mayor pérdida de DMO.⁸⁵ Serrano y colaboradores encontraron, en pacientes infectados por VIH naïve, relación entre los parámetros de formación y de resorción ósea y el número de linfocitos CD4 en sangre.⁸⁶ Por el contrario, otros autores en publicaciones más recientes, no encontraron relación entre la cifra de CD4 – recuento en el momento del estudio o nadir – y la DMO o los marcadores de remodelado óseo.

Una de las la teorías más atractivas, apoyada por un importante número de estudios, implica la activación de citoquinas proinflamatorias como factor implicado en el metabolismo óseo, el aumentando la resorción ósea como consecuencia de la inflamación crónica.⁴⁸ Sería la activación linfocitaria causada por la infección del VIH la

que determinaría la liberación de algunas citoquinas, como la IL-1, IL-6 o TNF- α , que aumentan la actividad osteoclástica.^{31,89}

Aunque la infección por el VIH es inmunosupresora, múltiples estudios han encontrado una elevación de TNF α en pacientes infectados por VIH en comparación con grupos de control sanos, indicando un aumento de la producción de citocinas inflamatorias en contexto de la infección por VIH. Por ello, la infección por VIH no controlada y la inflamación sistémica resultante podrían ocasionar mayor deterioro en los osteoclastos, retrasando así el recambio óseo y la protección contra la pérdida de la DMO.⁹⁰

Erlandson et al., concluyeron que los marcadores de activación de linfocitos y monocitos no eran significativamente diferentes entre los pacientes con osteopenia en cadera. Sin embargo, la presencia de osteopenia en columna lumbar sí se asoció con una mayor activación de los linfocitos CD4.²³

1.4.1.3. Mecanismos indirectos

Independientemente de la implicación directa y el estado proinflamatorio, hay otros factores indirectos implicados que están presentes frecuentemente en los pacientes con infección por el VIH. La infección por el VIH se acompaña de una serie de trastornos en algunas de las hormonas que intervienen en el proceso de la mineralización, como son las hormonas sexuales.⁹¹ Según algunos estudios, entre 20-30% de los pacientes infectados por VIH presentan hipogonadismo. En un estudio comparativo de mujeres VIH, agrupadas según bajo peso o normo peso, y controles no VIH, la oligomenorrea fue superior en las pacientes infectadas por VIH en comparación con controles sanas. Además, en las mujeres infectadas por VIH, la DMO presentó una relación directa con las concentraciones de estrógenos e inversa con el tiempo transcurrido desde la menopausia.⁹² Posiblemente, una mayor frecuencia

de hipogonadismo e insuficiencia suprarrenal de origen central en estos pacientes, así como una menor respuesta en la secreción de GH, puede ser un factor implicado en el descenso de DMO.⁹³

Al inicio de la epidemia en España, la adicción a drogas por vía parenteral era un claro factor de riesgo para la infección por VIH. Hecho importante ya que el uso de heroína u otros opiáceos, se ha asociado a una disminución de la DMO. Posiblemente una mayor frecuencia de hipogonadismo e insuficiencia suprarrenal de origen central en estos pacientes, junto con una menor respuesta en la secreción de GH, pueda ser un factor implicado en el descenso de DMO.⁹³ Por otro lado, Olmos et al. describieron la presencia de los receptores opiáceos en los osteoblastos humanos y comprobaron la inhibición de la síntesis de osteocalcina con elevadas concentraciones de morfina, que revertía al incubar las células con naloxona.⁹⁴

1.4.2. Fracturas óseas por fragilidad

Desde 2013, la NOF considera la infección por VIH como un factor de riesgo para el desarrollo de osteoporosis y de fracturas.³⁹ Los pacientes infectados por el VIH tienen una mayor prevalencia de fracturas que los pacientes no infectados. Según algunos estudios presentan un incremento del riesgo del 58% para todas las fracturas y 35% para fracturas por fragilidad.⁹⁵ Datos publicados por Triant et al. sugieren que la diferencia relativa en la prevalencia de fracturas aumenta con la edad en ambos sexos.⁹⁶ Sin embargo otros estudios que han comparado la prevalencia en pacientes infectados por VIH en ambos sexos no han encontrado diferencias significativas.⁹⁷

En un estudio casos-control, que comparó mujeres infectadas frente a no infectadas por el VIH, se observó un mayor número de fracturas por fragilidad, en las infectadas, 26.1% en comparación con el 17.7% de los controles (OR = 1.7, IC 95% 1.1, 2.6).⁹⁸

En el estudio publicado por Yong et al. sobre fracturas por fragilidad en población

infectada por VIH, se encontró que el riesgo de fractura se asoció con una cifra de linfocitos CD4 bajo en sangre, el uso previo de CES, y con los medicamentos antiepilépticos. Sin embargo, no había relación con la carga viral del VIH, tipo de TAR o tiempo con TAR.⁶⁹ Posteriormente Bedimo et al. publicaron datos de la cohorte de Veteranos (VHA) en los que se evidenció una clara relación entre el tiempo acumulado expuesto a TDF y a LPV/r y el incremento de riesgo de fracturas.⁹⁹

Un posible mecanismo implicado en la producción de fracturas por fragilidad en pacientes infectados por el VIH podría ser una recuperación inmunológica deficiente con citoquinas proinflamatorias persistentemente elevadas.⁴⁸

1.4.3. Déficit vitamina D en pacientes infectados por el VIH

La prevalencia de hipovitaminosis D en pacientes infectados por VIH se estima entre el 60-88%.¹⁰⁰ El déficit de esta vitamina puede dar origen a osteoporosis. Presentan más riesgo los pacientes con infección por VIH de larga duración, recibiendo TAR (especialmente si contiene efavirenz (EFV) o tenofovir disoproxil fumarato (TDF)), con hepatopatía crónica, con deficiencias en la dieta, malabsorción, con baja exposición al sol, con enfermedad renal crónica o con piel oscura. La *European AIDS Clinical Society* (EACS) recomienda la evaluación del estado del sistema hormonal D a través de la determinación en sangre de 25-hidroxivitamina D, considerando como niveles suficientes aquellos superiores a 30 ng/ml, como insuficiencia de vitamina D cuando los niveles están entre 20-30 ng/dl y como déficit de vitamina D si son inferiores a 20 mg/ml.¹⁰¹

Según las últimas recomendaciones de GeSIDA dada la alta frecuencia de déficit de vitamina D en la población infectada por el VIH, se recomienda determinar los niveles de vitamina D en todos los pacientes al inicio del tratamiento, y si es posible la realización de controles anuales.⁷⁴ A pesar de que actualmente no está indicado el

cribado universal, sin embargo, dada la elevada prevalencia de déficit de vitamina D en población VIH y su posible repercusión sobre la masa ósea es necesaria su determinación, especialmente si el paciente presenta baja DMO o alteraciones renales tubulares (hiperfosfaturia, por baja reabsorción tubular de fosfato). En esta situación sería necesario además la medición de PTH.^{63,102} En algunas publicaciones se recomienda tratar a los pacientes como si presentasen déficit de vitamina D si no se puede determinar los niveles de vitaminas.

1.4.4. Co-infección VIH- virus hepatitis C (VHC)

En las hepatopatías crónicas, independientemente de la etiología, (alcohólica, autoinmune, post-hepatitis, principalmente por VHC, o colestásica) se han descrito frecuentemente alteraciones en el metabolismo óseo.¹⁰³ Según estudios previos, la incidencia de osteoporosis en las hepatopatías crónicas se estima entre 11-48%, mientras que la osteopenia es de 18-35%,^{104,105} llegando incluso se eleva a 53% en algunos estudios.¹⁰⁶ La hepatitis viral crónica por VHC es uno de los factores de riesgo más importantes para desarrollo de cirrosis en esta población, incrementando el riesgo de osteoporosis. La etiología de esta asociación no está bien aclarada, y aunque depende y se ve influenciada por otros factores, como las alteraciones en el metabolismo de la vitamina D, hipogonadismo o inflamación crónica, también parece variar con el tipo, la severidad y la progresión de la enfermedad hepática. En un estudio de pacientes co-infectados con hepatitis B o C la gravedad de la osteoporosis se relacionó con la gravedad de la enfermedad hepática, valorada por histología concomitante, incluso entre los que no presentan cirrosis.¹⁰⁷

La coexistencia de una hepatopatía asociada a la infección por VIH puede añadir elementos etiopatogénicos que influyen en la presentación y en la gravedad de las alteraciones de la mineralización ósea en estos pacientes y conlleva, por otro lado, importantes implicaciones terapéuticas. Los datos publicados son limitados,^{108,109} pero

parecen apoyar la hipótesis que la co-infección por VHC en pacientes infectados por VIH es un factor independiente para el desarrollo de alteraciones en la mineralización ósea. El desarrollo de cirrosis en pacientes con hepatitis virales puede ser una causa para el desarrollo de osteoporosis. El estudio publicado por González-Calvin, realizado en pacientes con cirrosis, mostró que el incremento de la concentración sérica del receptor TNFR-55 desempeña un papel importante en la patogénesis de la osteoporosis asociada a cirrosis. Además, proporciona más evidencia de la relación directa entre los niveles séricos elevados de TNFR-55 y el aumento de la resorción ósea.¹¹⁰

1.4.5. TAR y desmineralización

En el momento actual, se dispone de datos acerca de la implicación de la infección por VIH y de su tratamiento en el desarrollo de alteraciones de la mineralización ósea. Se ha descrito una etiología multifactorial en el desarrollo de alteraciones de la mineralización ósea, osteopenia y osteoporosis, en la población VIH. Algunos de estos factores son modificables, haciendo potencialmente reversible estas alteraciones.⁶⁰ En la patogenia de este proceso se han planteado dos desencadenantes: la infección por VIH por sí misma, los trastornos inflamatorios y hormonales que ocasiona, y la acción del TAR, siendo el TDF uno de los fármacos más implicados.⁷²

Aunque cada vez hay más evidencia experimental de que el TAR afecta el metabolismo del hueso, la magnitud y la naturaleza exacta de sus efectos sobre la osteopenia y la osteoporosis no está bien definida, siendo necesaria la realización de más estudios prospectivos y longitudinales en pacientes naïve que comienzan TAR, y con un seguimiento a largo plazo.

Diversos estudios epidemiológicos de diseño longitudinal y varios ensayos clínicos realizados hasta la actualidad sugieren la implicación del TAR en el desarrollo de

osteoporosis por sus efectos secundarios o por su toxicidad (toxicidad mitocondrial, acidosis láctica y lipodistrofia).^{92,111,112} Está claramente demostrado que al inicio del TAR se produce pérdida de masa ósea, variable en función de los fármacos empleados, que posterior se estabiliza. Parece ser que el inicio del TAR se asocia con aumento de los marcadores de formación y de resorción ósea. Inicialmente se acelera la resorción ósea mediada por los osteoclastos y posteriormente se activa la formación del hueso por los osteoblastos. Se produce un desequilibrio resorción-formación ósea temporal que conduce a una ventana catabólica. La pérdida de masa ósea observada con el inicio del TAR podría estar relacionada con la ventana catabólica.^{113,114} Datos del estudio SMART, publicado en 2009, un ensayo clínico aleatorizado internacional, en el que se comparó el TAR intermitente guiado por la cifra de linfocitos CD4 en sangre vs TAR continuo, apoyan esta hipótesis. Los pacientes tratados con TAR de forma continua presentaron una disminución en la DMO anual del 0,8% en cadera, el 0,4% en columna, frente a los pacientes con TAR intermitente que presentaron un descenso significativamente menor. La diferencia media entre los dos grupos fue 1.4% en cadera (IC95% 0.6–2.3, $p=0.002$) y 1.3% en columna (IC95% 0.1–2.4, $p=0.03$).¹¹⁵ El subestudio óseo del START, que comparó pacientes que iniciaron tratamiento con cifras de linfocitos CD4+ en sangre mayores de 500 cels/ μ L frente a pacientes que lo iniciaron de forma diferida al llegar a 350 cels/ μ L, también ha demostrado la asociación entre el TAR y la pérdida de DMO. En columna total se encontró una diferencia media de DMO de 2,2% menor en el grupo TAR inmediato (IC95% -2,8%, -1,6%, $p<0,001$) y una diferencia media de DMO en cadera de 2,1% menor en el grupo de TAR inmediato (IC 95% -2,8%, -1,4%, $p<0,001$).^{88,116} Estos dos estudios confirman, por tanto, una clara implicación del TAR en la pérdida de DMO en los pacientes infectados por VIH.

1.4.5.1. Estudios *in vitro*

Estudios *in vitro* sugieren que algunos antiretrovirales pueden afectar directamente al metabolismo óseo.⁴⁹ Los inhibidores de la proteasa como indinavir (IDV) pueden producir inhibición de la diferenciación de los osteoblastos y reducción de la masa ósea en animales. Saquinavir o ritonavir, a altas dosis, pueden aumentar la actividad osteoclástica, por estímulo de la osteoclastogénesis. Por otro lado, nelfinavir, ritonavir e IDV pueden producir un descenso en la actividad de la vitamina D, por reducción de la hidroxilasa hepática afectando secundariamente a la mineralización ósea.^{82,117} Recientemente se ha publicado otro estudio que ha confirmado el efecto de los IP, en concreto atazanavir (ATV) y lopinavir (LPV), con un efecto aditivo del ritonavir, sobre los precursores de los osteoclastos en la médula ósea, produciendo un estrés oxidativo y una senescencia precoz.¹¹⁸

Respecto a los nucleósidos y nucleótidos inhibidores de la transcriptasa inversa, AZT puede incrementar la actividad de los osteoclastos, favoreciendo la pérdida de DMO.⁴⁹ Otros estudios con otros Inhibidores de la transcriptasa inversa análogo de nucleósidos (NRTI), lamivudina (3TC) y didanosina (DDI), encontraron una activación de la osteoclastogénesis.¹¹⁹ En el caso del TDF parece afectar a la expresión génica de osteoblastos primarios, lo que implicaría la pérdida de su función y, por ello, una inhibición en la mineralización del hueso en formación.¹²⁰

1.4.5.2. Práctica clínica y estudios *in vivo*

En una revisión sistemática con estudio meta-analítico de estudios observacionales en la que se compararon pacientes en TAR vs naïve, se observó mayor osteoporosis en los que recibían TAR.²⁵ Datos del estudio SMART (2013), y del estudio START (2015), han confirmado esta asociación.^{88,121}

1.4.5.2.1. Inhibidores de la proteasa

Distintos estudios observacionales encontraron una menor DMO en los pacientes tratados con IP frente a los que no recibían IP.^{59,71} Brown et al, en un meta-análisis en 2006, aportaron más datos acerca de la asociación entre la exposición a IP y el desarrollo de osteoporosis, (OR 1.5, IC95% 1.1, 2.0).²⁵

Posteriormente se han llevado a cabo varios ensayos clínicos en pacientes naïve que han comparado pautas con y sin IP/r. En 2009 se publicó el ensayo ANS 121 que comparó 3 estrategias de TAR: IP/r + NRTI, IP/r + NNRTI y NRTI + NNRTI. Al año de seguimiento se encontró una menor disminución de DMO en columna lumbar, DMO -1.5 ± 2.9%, en los pacientes que no recibieron IP/r en comparación con los otros grupos (IP/r + NNRTI -4.4±3.4%, p=0.007 y IP/r + NRTI -5.8 ± 4.5%, p=0.001).⁷⁹ Datos posteriores del estudio ACTG 5224s, que comparó pacientes randomizados a ABC/3TC o TDF/FTC combinado con EFV o ATV/r vuelven a relacionar a los IP (ATV/r) con la alteración de la masa ósea. Se encontró una mayor pérdida de DMO en columna vertebral en los pacientes tratados con ATV/r -3.1% frente a EFV, -1.7% (diferencia -1.5%; IC95% -2.8, 0.1%, p=0.035),¹²² aportando más evidencia de una asociación entre una mayor pérdida de DMO y el tratamiento con IP/r.

Asimismo, en 2015 el ensayo clínico ACTG 5260s, subestudio del ACTG 5257, encontró mayor pérdida de DMO en los pacientes expuestos a IP/r. Este estudio comparó pacientes tratados con TDF/FTC + ATV/r, TDF/FTC + DRV/r y TDF/FTC + RAL con seguimiento a 96 semanas. El porcentaje medio de pérdida de DMO en columna y en cadera fue similar en los grupos que incluían IP/r: en columna se encontró DMO -4.0% en el grupo de ATV/r vs -3.6% en el grupo de DRV/r (p = 0.42) y en cadera se encontró DMO -3.9% en el grupo de ATV/r vs -3.4% en el grupo DRV/r (p=0.36). Sin embargo, la disminución de la DMO fue mayor en los grupos tratados con IP/r que en el grupo RAL, encontrándose en columna una DMO -3.8% en el grupo

combinado de IP/r vs -1.8% en el grupo de RAL ($p < 0.001$) y en cadera una DMO - 3.7% en el grupo combinado de IP/r vs -2,4% en el grupo de RAL ($p = 0,005$).¹²³ Estos últimos datos confirman la implicación de los IP en la pérdida de DMO. Si bien es cierto que las dosis de TDF podrían verse incrementadas por la exposición a ATV/r o a DRV/R, ya que ambas combinaciones producen un aumento en el área bajo la curva, la Cmax y la Cmin de TDF, pudiendo potenciar las reacciones adversas de TDF, pudiendo ser el efecto observado consecuencia de la potenciación del efecto del de TDF.¹²⁴

1.4.5.2.2. Nucleó(s)idos

Estudios publicados por Carr et al, plantearon la relación entre la presencia de osteopenia y lactacidemia secundaria a la toxicidad mitocondrial producida por los análogos de los nucleósidos. Concluyeron que la osteopenia podría ser ocasionada por toxicidad mitocondrial de los NRTI, ya que se asoció con acidosis láctica. La asociación con el tratamiento con NRTI fue significativa en la regresión logística multivariable, pero no se encontraron diferencias entre los diferentes NRTI analizados, lo que sugiere que la osteopenia podría desarrollarse con cualquier NRTI si se produce acidosis láctica.¹²⁵

Van Vonderen et al., en el ensayo clínico MEDICLAS en pacientes naïve, encontraron una mayor pérdida de masa ósea en el grupo tratado con AZT + 3TC + LPV/r en comparación con el grupo tratado con NVP + LPV/r tanto en columna lumbar como en fémur.⁹⁰

El estudio ACTG 5142, publicado en 2013, comparó el tratamiento con LPV/r + EFV, 2NRTI + LPV/r o 2NRTI + EFV. Encontró una mayor reducción significativa de la DMO total a las 48 semanas de seguimiento en los grupos de tratamiento que incluyeron NRTI, en especial TDF, frente a la pauta ahorradora de NRTI $p < 0.001$. Los sujetos

expuestos a AZT presentaron cambios similares a los que expuestos a d4T ($p=0.970$), mientras que los que expuestos a TDF tenían mayor disminución en la DMO ($p<0.001$).¹²⁶ Este estudio demostró una mayor implicación de los NRTI, en especial de TDF, en los cambios de DMO.

1.4.5.2.3. TDF

El TDF produce una clara disminución de la DMO, aunque por el momento se desconocen los efectos de los cambios en la DMO sobre la salud ósea a largo plazo y el riesgo futuro de fracturas en los pacientes infectados por VIH. Estudios preclínicos en animales encontraron toxicidad ósea (diagnosticada como osteomalacia o disminución de DMO) con exposiciones iguales o superiores a los niveles clínicos del fármaco.¹²⁴

Ensayos clínicos en pacientes naïve, que compararon pautas de TAR con TDF/FTC y ABC/3TC por ser los NRTI más utilizados, concluyeron que las pautas con ABC respecto a aquellas con TDF se asociaron a menor deterioro de la DMO, independientemente de otros factores de riesgo. El estudio ACTG 5224s encontró una disminución de DMO significativamente superior en columna y cadera en los grupos tratados con TDF/FTC frente a los tratados con ABC/3TC: cambio DMO en columna -1.3% en el grupo de ABC/3TC y -3.3% en el grupo de TDF/FTC ($p=0.004$) y en cadera de -2.6% en el grupo de ABC/3TC y -4.0% en el grupo de TDF/FTC ($p=0.024$).^{122,127,128} El estudio ASSERT, que comparó estos 2 fármacos con seguimiento a 96 semanas, encontró una variación media ajustada al valor inicial de la DMO en cadera de -2.17% en el grupo ABC/3TC y -3.55% en el grupo de TDF/FTC (diferencia -1.41%; IC95% -2.20, -0.61; $p<0.001$).^{129,130} Todo ello se confirma la mayor pérdida de DMO en los TAR que incluyen TDF vs ABC.

Otros estudios que han evidenciado la asociación entre la pérdida de DMO y el TDF

han sido los estudios de profilaxis pre-exposición (PREP) en voluntarios sanos. La utilización de TDF/FTC como PREP ha demostrado ser eficaz y esta aprobada su indicación en algunos países.¹³¹ Sin embargo, su empleo conlleva la toxicidad propia del fármaco. Inicialmente se utilizó TDF, observándose un pequeño descenso aunque significativo en los voluntarios no infectados por VIH que habían recibido TDF.¹³² Trabajos posteriores con TDF/FTC, llevados a cabo en diferentes áreas geográficas, han encontrado datos similares a las 24 semanas, una mínima pérdida de DMO, aunque significativa, en comparación con los voluntarios que tomaron placebo.^{133,134}

1.4.5.2.4. Inhibidores de la Integrasa

Los Inhibidores de la Integrasa (INI) producen menores cambios en la DMO total que los IP/r o los NNRTI. El estudio ACTG 5257s, tras comparar pacientes naïve que se randomizaron a ATV/r, DRV/r o RAL (acompañados de TDF/FTC), encontró una reducción significativamente menor a las 96 semanas de seguimiento en la columna, -1.8% en los pacientes tratados con RAL, frente a -3.8% en los tratados con IP/r, ($p<0.001$). En cadera la reducción en DMO también fue significativamente menor, -2.4% en el grupo tratado con RAL y -3.7% en el grupo tratado con IP/r, ($p=0.005$).¹²³ La pérdida de DMO tras inicio de TAR es menor en las estrategias que incluyen RAL frente a las estrategias con IP/r. Una explicación puede ser que la exposición a TDF es mayor tras la combinación con IP/r, potenciando sus efectos secundarios, mientras que no ocurriría así en la combinación con RAL.

1.4.5.2.5. Pautas libres de análogos

Se han evaluado otras pautas farmacológicas para comparar el impacto en la DMO de las distintas familias de fármacos para el tratamiento del VIH, principalmente para minimizar los efectos secundarios que producen los NRTI. Se trata de las terapias libres de análogos.

El ensayo clínico PROGRESS comparó pacientes que se randomizaron a tratamiento con LPV/r + RAL o LPV/r + TDF/FTC. A las 96 semanas de seguimiento, los pacientes en el grupo de LPV/r + RAL presentaron un incremento en la DMO total, +0.68% ($p=0.158$) frente al descenso significativo en el grupo de LPV/r + TDF/FTC, -2.48% ($p<0.001$).¹³⁵ Se trata del primer ensayo clínico con pautas ahorradoras de NRTI que encontró una menor toxicidad ósea asociada al tratamiento con RAL. Bedimo et al. compararon RAL + DRV/r vs DRV/r + TDF/FTC en pacientes naïve en el estudio RADAR. Se observó una mejoría en la DMO total en el grupo de RAL + DRV/r, +11.3 gr/cm^2 , frente a DRV/r + TDF/FTC -6.9 g/cm^2 ($p=0.013$)¹³⁶ confirmando los beneficios a nivel óseo de las pautas libres de NRTI.

1.4.5.2.6. Nuevos fármacos

La nueva formulación de tenofovir ha permitido mantener la eficacia con mejoría del perfil de seguridad, en especial la toxicidad renal y ósea de TDF. Tenofovir Alafenamida (TAF), un profármaco oral de la nueva generación de tenofovir, es más estable en plasma y es predominantemente metabolizado en el interior de la célula. La concentración plasmática de TFV es un 90% menor mientras que la concentración intracelular es 5 veces mayor respecto al TDF.¹³⁷ La disminución de la toxicidad ósea relacionada con TDF en comparación con TAF se ha confirmado en varios estudios.

138

Sax et al. publicaron datos del ensayo clínico fase III que comparó pacientes tratados con elvitegravir (EVG) + cobicistat + (COBI) + FTC y TDF o TAF coformulados en una única pastilla. Encontraron una disminución significativa de la pérdida de DMO a las 48 semanas de seguimiento a favor de TAF. En columna describieron porcentaje medio de cambio -1.30 en el grupo tratado con TAF vs -2.86 en el grupo de TDF ($p<0.0001$) y en cadera, porcentaje medio de cambio -0.66 en el grupo de TAF vs -2.95 en el grupo de TDF ($p<0.0001$).¹⁴² Esta reducción significativa de la pérdida de DMO en columna

y cadera se han confirmado en otros ensayos clínicos en combinación con IP/r.^{139,140}

1.4.5.2.7. Inhibidores de CCR5

Los datos acerca del impacto de maraviroc (MVC) sobre el metabolismo óseo son muy escasos. En pacientes naïve se llevó a cabo el estudio MODERN, que comparó pacientes tratados con MVC + DRV/r vs TDF/FTC + DRV/r, encontró una disminución media de la DMO significativamente inferior en el grupo sin TDF/FTC, ($p=0.0052$); sin embargo no se encontraron diferencias en otras localizaciones estudiadas.¹⁴¹ El ensayo clínico ACTG 5303, también publicado en 2015, que comparó DRV/r + 3TC + MVC vs DRV/r + 3TC + TDF, encontró un menor descenso significativo en columna y cadera en los pacientes tratados con TDF frente a la pauta con DRV/r + 3TC + MVC. En cadera el descenso en el grupo sin TDF fue -1.51% (IQR -2.93% , -0.11%) vs -2.40% (IQR -4.30% , -1.32%) en el grupo tratado con TDF, ($p<0.001$). En columna lumbar también presentaron un descenso significativamente menor los pacientes tratados con MVC, mediana -0.88% vs -2.35% en el grupo de TDF, ($p<0.001$).¹⁴²

Tabla 5. Cambio en la DMO en los diferentes estudios en pacientes infectados por VIH

ESTUDIO	FARMACOS	DISEÑO	COLUMNA	CADERA	TOTAL
PAUTAS CON NRTI - TDF					
903 Study Gallant J, 2004 ¹⁴³	EFV+3TC+TDF	- N= 753	-2.2%	-2.8%	
	EFV+3TC+d4T	- Seguimiento 144 semanas	-1.0%	-2.4%*	
ASSERT Moyle G, 2013 ¹³⁰	TDF/FTC+EFV	- N=385.	-1.70%	-3.55%*	
	ABC/3TC+EFV	- Seguimiento 96 semanas	-0.87%	-2.17%	
ACTG 5303 Taiwo B, 2015 ¹⁴²	DRV/r+ FTC+ MVC	- N=262.	-2.35%*	-2.4%*	
	DRV/r +FTC+ TDF	- Seguimiento 48 semanas	-0.88%	-1.51%	
PAUTAS CON IP					
Brown T, 2009 ⁷⁷	AZT/3TC + EFV	- N=155.			-2.3%
	AZT/3TC + LPV/r	- Seguimiento 96 semanas			-2.5%
ANRS 121 trial Duvivier C, 2009 ⁷⁹	IP/r +NNRTI	- N=71.	-4.4%	-2.4%,	
	IP/r +NRTI	- Seguimiento 48 semanas	-5.8%*	-3.7%	
	NNRTI + NRTI		-1.5%	-2.7%	
MEDICLAS van Vonderen, 2009 ⁹⁰	AZT/3TC + LPV/r	- N=48.	-5.1%*	-6.3%*	
	NVP + LPVr	- Seguimiento 96 semanas	-2.6%	-2.3%	
ACTG 5224s McComsey G, 2011 ¹²²	TDF/FTC+EFV		-3.3%*	-4.0%*	
	ABC/3TC+EFV	- N=269.	-1.3%	-2.6%	
	TDF/FTC+ATV/r	- Seguimiento 96 semanas	-3.1%*	-3.4%	
	ABC/3TC+ATV/r		-1.7%	-3.1	
ACTG 5260s Brown T, 2015 ¹²³	TDF/FTC+ATV/r	- N=334.	-4.0%	-3.7%	
	TDF/FTC+DRV/r	- Seguimiento 96 semanas	-3.1%	-3.3%	
	TDF/FTC+RAL		-1.6%	-2.2%	
PAUTAS LIBRES DE NRTI					
ACTG5142 Huang 2013 ¹²⁶	LPV/r + EFV	- N=687.			-2.21 %
	LPV/r + 3TC + NRTI	- Seguimiento 48 semanas			-1.89 %
	EFV + 3TC + NRTI				-2.61%
PROGRESS Reynes J, 2013 ¹³⁵	LPV/r + TDF/FTC	- N=206 .			-2.48%*
	LPV/r + RAL	- Seguimiento 96 semanas			+0.68%
RADAR Bedimo R, 2014 ¹³⁶	DRV/r +TDF/FTC	- N=85.			-6.9gr/cm ² *
	DRV/r + RAL	- Seguimiento 48 semanas			+11.3gr/cm2
MODERN, Carr A, 2015 ¹⁴¹	DRV/r + TDF/FTC	- N=143.	-3.0±3.2%	-2.6±2.3%*	
	DRV/r + MVC	- Seguimiento 48 semanas	-2.5±3.9 %	-1.4±2.2%	

*p<0.05

1.4.6. Biomarcadores óseos en el paciente infectado por VIH

Los biomarcadores óseos se incrementan después del inicio del TAR.¹⁴⁴ En el estudio SMART, se observó un descenso en los biomarcadores después de la interrupción del TAR en el grupo de tratamiento intermitente.¹²¹

Sin embargo, el efecto de los diferentes regímenes de TAR no está bien aclarado, ya que algunos estudios han reportado similares incrementos independientemente del TAR analizado.¹⁴⁵ Otros estudios han encontrado un incremento de los biomarcadores de resorción ósea en las pautas que contenían TDF.^{129,136,146}

En el estudio ASSERT, los aumentos en los biomarcadores fueron significativamente mayores en el grupo de tratamiento con TDF/FTC frente al grupo de ABC/3TC a la semana 24 y 48 de seguimiento, excepto CTX en la semana 48 de seguimiento. La OC aumentó, 8.07 mg/L en el grupo de ABC/3TC frente a 11.92 mg/L en el grupo de TDF/FTC, ($p < 0.001$). La SBAP aumentó de media 4.34 en el grupo de ABC/3TC frente a 7.65 mg/L en el grupo de TDF/FTC, ($p < 0.001$).¹²⁹ Se encontró un mayor incremento significativo en los biomarcadores de formación ósea en el grupo expuesto a TDF/FTC.

Datos del estudio RADAR, publicados en 2014, apoyan el aumento de los biomarcadores óseo en pautas con TDF. La media de cambio en CTX a las 48 semanas fue 0.04 ng/mL en el grupo tratado con DRV/r + RAL vs. 0.24 ng/mL en el grupo tratado con DRV/r + TDF/FTC, ($p = 0.001$). En cuanto a P1NP la media de cambio fue 3.59 ng/mL en el grupo DRV/r + RAL vs. 30.09 ng/mL en el grupo de DRV/r + TDF/FTC, ($p = 0.023$). En este estudio, además, los cambios encontrados en la semana 16 se correlacionaron con los cambios de DMO a semana 48: para CTX, ($R = 0.20394$, $p = 0.003$) y para P1NP ($R = 0.20477$, $p < 0.001$).¹³⁶ Estos datos confirman la asociación entre los cambios en los biomarcadores óseos, tanto de formación como

de resorción, en las estrategias de TAR con mayor pérdida de DMO.

Parece que la retirada de TDF produciría mejoría de los biomarcadores óseos. Así, en el estudio de Wohl et al., el cambio de TDF/FTC a ABC/3TC, acompañado de ATV/r, a las 48 semanas, produjo un descenso significativo de SBAP, PTH, CTX y OC, $p<0.001$.¹⁴⁶ Los resultados de estudio apoyarían una mayor implicación del TDF en la desmineralización ósea.

A pesar de estos datos, no disponemos de total evidencia científica para la utilización de los biomarcadores como predictores de pérdida de DMO: los escasos estudios de los que disponemos datos, poseen la limitación de un pequeño tamaño muestral y de falta de un seguimiento a largo plazo, mas allá de las 96 semanas.

JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1. Justificación

Tras el gran desarrollo de fármacos antirretrovirales producido en los últimos años disponemos de diferentes opciones de tratamiento en pacientes infectados por VIH naïve. La elección del régimen de TAR de inicio considerar su eficacia clínica y también su toxicidad secundaria, ya que la toxicidad a largo plazo se ha convertido en un aspecto de vital importancia, debido a la durabilidad prevista de los tratamientos.

Diversos estudios muestran el aumento de la prevalencia de las alteraciones de la mineralización ósea, osteoporosis y osteopenia, e incidencia de fracturas por fragilidad en los pacientes infectados por VIH.⁹⁶ El aumento en la prevalencia se ha relacionado con el TAR y los cambios corporales asociados a él, con el tiempo de evolución de la infección por VIH, con las enfermedades crónicas y con otros factores de riesgo tradicionales. El estado proinflamatorio, que se asocia al VIH, las complicaciones renales y las alteraciones del depósito de la grasa corporal asociadas en parte al TAR, son factores que también se han asociado a la mayor patología ósea en los pacientes con infección por VIH.

La combinación de dosis fijas de TDF/FTC actualmente está recomendada como terapia de inicio en pacientes naïve, pero existe cierta preocupación por las complicaciones renales y óseas asociadas al uso de tenofovir a largo plazo.

Las terapias triples, que combinan dos NRTI con un IP o con un NNRTI, han sido los regímenes de TAR de inicio recomendados en pacientes infectados por VIH hasta hace poco tiempo. Entre los IP potenciados con ritonavir, DRV ha sido incluido en las guías de tratamiento antiretroviral como la terapia recomendada debido a su eficacia y tolerabilidad.^{147,148}

El inicio de TAR se ha asociado con reducciones iniciales de la DMO. Al principio la exposición a IP parecía estar relacionada con las alteraciones de la mineralización ósea, describiéndose en algunos estudios hasta 1.6 veces mayor pérdida de DMO en los pacientes expuestos a IP.^{25,79} El estudio SMART encontró mayor pérdida de DMO en los pacientes con TAR continuo en comparación con la rama de tratamiento intermitente.¹¹⁵ De la misma manera, regímenes con TDF y d4T también mostraron pérdida inicial de masa ósea, significativamente superior con TDF a las 48 semanas, con estabilización posterior en ambos grupos.¹⁴³ Estos resultados se confirman con los recientemente comunicados por Hoy et al., correspondientes al subestudio óseo del ensayo clínico START, que encontró una disminución de la DMO basal en columna, significativamente mayor en el grupo de TAR inmediato, frente al grupo TAR diferido ($\geq 2\%$ en el grupo de TAR inmediato a los 12 y a los 36 meses de seguimiento, en comparación con $< 1\%$ en el grupo de TAR diferido, $p < 0,001$ y $p = 0,001$, respectivamente).¹¹⁶

Otros ensayos clínicos como ASSERT, MODERN y PROGRESS y los estudios que han comparado TDF con TAF han encontrado una mayor disminución de DMO en los pacientes expuestos a TDF.^{25,75,130,135,139,140}

Los biomarcadores de recambio óseo aumentan en concentración después del inicio del TAR en pacientes infectados por VIH. Pero los efectos de los diferentes regímenes de TAR en los biomarcadores óseos no son claros. En el ensayo clínico SMART, se observaron reducciones significativas en las concentraciones de biomarcadores de recambio óseo después de la interrupción de TAR en el grupo de terapia intermitente.

¹²¹ Algunos estudios han comunicado incrementos similares independientemente del fármaco antirretroviral utilizado mientras que otros estudios muestran un mayor aumento en los biomarcadores de la resorción ósea con regímenes basados en TDF.

^{129,136,145}

La comparación de 2 pautas, una de ellas ahorradora de nucleósidos, podría ayudar a determinar el papel de TDF en la alteración de la mineralización ósea y su influencia en los biomarcadores óseos, así como a identificar aquellos que tienen mayor riesgo de disminución de DMO, y por ello, mayor riesgo de fracturas asociadas a la pérdida de masa ósea. Además podría aportar datos acerca del impacto de las terapias libres de análogos en los diferentes lugares anatómicos, columna y cadera.

2.2. Hipótesis

La hipótesis de este trabajo es que una pauta de TAR sin N(t)RTI, en concreto sin TDF/FTC, podría atenuar el descenso de la DMO que conlleva el inicio de TAR y tendría menos efectos negativos en el metabolismo óseo y en los biomarcadores de remodelado óseo.

2.3. Objetivos

Objetivos primarios:

- Determinar la variación media de la DMO en columna y cadera medida por DXA a las 48 semanas de seguimiento en pacientes que siguieron las dos diferentes pautas tratamiento a estudio, es decir, DRV/r + RAL o DRV/r + TDF/FTC respectivamente.
- Determinar la variación media de los biomarcadores de remodelado óseo en los diferentes grupos.

Objetivos secundarios:

1. Determinar, comparar y relacionar los cambios en la DMO y los biomarcadores de metabolismo óseo entre las 2 estrategias de tratamiento.
2. Determinar la relación entre los cambios de DMO y las características basales, los cambios de los parámetros inmunológicos y los biomarcadores de

metabolismo óseo

3. Determinar la proporción de pacientes con diagnóstico de osteoporosis u osteopenia según criterios OMS (T-score $<-2,5$ DE y T-score entre -1 y $-2,5$ DE, respectivamente) en la semana 48.
4. Determinar el cambio porcentual de DMO ponderado por tiempo desde el inicio del TAR en la semana 48.
5. Estimar la incidencia de fracturas en las 48 semanas.
6. Estimar la proporción de pacientes con déficit vitamina D.
7. Estimar la proporción de pacientes con hiperparatiroidismo secundario.

PACIENTES Y MÉTODOS

3. PACIENTES Y MÉTODOS

3.1. Diseño del estudio

3.1.1. Ensayo clínico

El estudio está anidado en el ensayo clínico NEAT Protocol 001/ANRS143.¹⁴⁹ Se trata de un ensayo clínico abierto, randomizado, prospectivo, comparativo de dos tratamientos de primera línea de 48 semanas de duración en pacientes naïve infectados por el VIH. Los pacientes fueron randomizados de forma aleatoria, con un ratio 1:1, a recibir tratamiento con:

1. DRV/r 800/100 mg y RAL 400 mg una vez al día
2. DRV/r 800/100 mg y TDF/FTC 300/200 mg una vez al día.

3.2. Subestudio de toxicidad ósea

El subestudio tiene como objetivo evaluar la densidad mineral ósea y los marcadores de recambio óseo en un subgrupo de los pacientes incluidos en el ensayo. Una vez firmado el consentimiento para participar en el ensayo clínico y en el subestudio de metabolismo óseo, los pacientes fueron randomizados a recibir una estrategia terapéutica o la otra.

Asimismo, nuestro estudio se desarrolló de acuerdo a un proyecto de investigación en salud con financiación independiente del Ministerio de Sanidad y Política social, Dirección General de Terapia Avanzadas y Transplantes, con código TAR054, para la evaluación de densidad mineral ósea y el recambio óseo de los biomarcadores óseos y la realización de biomarcadores óseos en los pacientes participantes en el subestudio óseo del ensayo NEAT Protocol 001/ANRS143. Los métodos utilizados en el ensayo clínico y en el subestudio, fueron los utilizados en nuestro estudio, con un seguimiento a 48 semanas.

3.3. Pacientes

Los pacientes seleccionados debían de cumplir todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión.

Criterios de inclusión:

- Pacientes con infección HIV confirmada con anticuerpos positivos.
- Consentimiento informado por escrito
- Varones o mujeres de edad mayor de 18 años
- No haber recibido ningún tratamiento antirretroviral,
- Carga viral (CV) VIH tipo 1 RNA >1000 copias/ml
- Indicación para iniciar TAR de acuerdo con las guías vigentes en el momento en que se realizó el estudio, con cifra de linfocitos CD4 ≤ 500 cels/mm³ en sangre periférica en el screening o en una muestra tomada en los 3 meses previos.
- Ausencia de mutaciones en el test genotípico en la visita de screening o en el histórico.

Criterios de exclusión:

- Mujeres en edad fértil sin contracepción efectiva; embarazo o lactancia; o con previsiones de embarazo.
- Infección por VIH-2.
- Aclaramiento de creatinina <60 ml/ml (Filtrado glomerular estimado por la fórmula Cockcroft- Gault), fosfatasa alcalina, AST o ALT ≥ 5 veces al limite superior.
- Disfunción hepática, definida por albumina sérica < 2.8 g/dl, INR >1.7 o presencia de ascitis, en ausencia de otra explicación para los hallazgos anormales.
- CD4 >500 cels/mm³ en el screening, excepto si enfermedad sintomática

(definida por categoría B o C del CDC).

- Cualquier mutación mayor IAS-USA que confiera resistencia a uno o más NRTI en el test genotípico en el screening o en el histórico documentable sin limite de tiempo.
- Micobacteriosis en tratamiento.
- Malignidad que requiriera tratamiento con quimioterapia o radioterapia.
- Ag HBs positivo.
- Infección VHC con tratamiento activo o que se plantease tratar en los primeros 12 meses del ensayo.
- Hipersensibilidad conocida a los fármacos del ensayo, los metabolitos o los excipientes.
- Medicación concomitante contraindicada: corticoides sistémicos o estrógenos en el momento del screening.
- Edemas periféricos o prótesis ósea o extremidad protésica.
- Participación en otro ensayo clínico en el momento del screening.
- Sujetos incapacitados o con custodia legal o que en la opinión del investigador no fueran capaces de completar el estudio o que se previera el incumplimiento del protocolo.

3.4. Métodos

Se realizó un seguimiento de los pacientes durante 48 semanas. En la visita basal y en las semanas 48 del estudio se extrajeron muestras de sangre adicional tras ayuno de al menos 8 horas para biobanco (2 tubos de EDTA con 7ml de sangre por vial) y 5 ml de orina (2ª orina de la mañana). Estas muestras se almacenaron a – 70°C en el biobanco del Hospital Universitario La Paz para el posterior análisis de los biomarcadores.

3.5. Variables

Las variables del estudio han sido las siguientes:

Variables epidemiológicas:

- Sexo.
- Fecha de nacimiento.
- Fecha de inclusión del paciente en el estudio.
- Edad, en el momento de inclusión en el estudio.
- Consumo de alcohol: No bebedor/ex-bebedor/bebedor (nº bebidas al día).
- Consumo de tabaco: No fumador/ex-fumador/ activo.

Variables de la historia clínica del paciente

- Historia personal y/o familiar de fracturas óseas.
- Antecedentes de enfermedades inflamatorias crónicas, insuficiencia renal crónica, alteraciones visuales o depresión.
- Historia menstrual: fecha de la última menstruación.
- Historia farmacológica: CES, anabolizantes, heparina, terapia hormonal sustitutiva y opiáceos.
- Registro de actividad física: tiempo a la semana, actividad física con/sin impacto.

Variables relativas a la infección por el VIH.

- Factor de riesgo de la infección por VIH, clasificada en: sexual (homosexual o heterosexual), ADVP u otros (transfusión de sangre o hemoderivados y desconocido).
- Fecha de diagnóstico de VIH.
- Estadio CDC de la infección por el VIH.¹⁵⁰
- Criterios de SIDA: cualquier estadio C y/o estadio 3 de la CDC.
- Valor nadir de cifra de linfocitos CD4+ en sangre, considerado como valor más

bajo presentado por el paciente (células/ μ L).

- Carga viral de VIH más alta presentada por el paciente, expresada en número de copias de ARN-VIH mediante las técnica de PCR cuantitativa (copias/mL).
- Cifra de linfocitos CD4+ en sangre periférica en la visita basal (células/ μ L).
- Carga viral de VIH en la visita basal (copias/mL). Se determinó por b-DNA (branched DNA, Bayer) o por PCR cuantitativa.

En cada visita, basal y a las 48 semanas se realizó DXA y determinación de biomarcadores óseos.

Variables relacionadas con DXA

- Densidad mineral ósea en columna lumbar y fémur (cuello femoral y cadera total)

La dosis de radiación aplicada por prueba fue de (0.0003mGy para la grasa corporal y 0.037mGy para la cadera y el fémur (GE Lunar Prodigy Brochure, 2004)). Dosis que se consideran es inferiores a la máxima radiación anual recomendada.

Los biomarcadores séricos y urinarios analizados fueron:

- Calcio, glucosa, proteínas, creatinina, ácido úrico, fosfato, PTH sérica, vitamina D sérica (25(OH)vit D)y FGF.
- Marcadores séricos de formación ósea: SBAP, OC, P1NP, OPG.
- Marcadores séricos de resorción ósea: CTX, RANKL y OPN.
- Marcadores urinarios de resorción ósea: CTX y aclaramiento de CTX.
- Marcadores inflamatorios: TNF α , IL-1B, IL-6.
- Marcadores relacionados con el depósito de grasa corporal: insulina, leptina, adiponectina.

3.6. Análisis estadístico

3.6.1. Cálculo tamaño muestral

Para detectar una diferencia de un 2.5% en la DMO en columna lumbar asumiendo una desviación estándar de 5 con un alfa de 0.05 y un poder del 80%, sería necesaria la inclusión de 64 pacientes por rama.

3.6.2. Análisis de los datos

Todos los análisis se llevaron a cabo utilizando el método de intención de tratar-expuestos (población ITT-E) en función de la asignación del tratamiento aleatorizado en pacientes con una exploración DXA basal realizado y que recibieron ≥ 1 dosis de los fármacos del estudio. Se ignoraron modificaciones en el tratamiento aleatorizado y los pacientes sin DXA en las visitas del protocolo no se incluyeron en el análisis por ITT-E. Se utilizó el programa estadístico Statistical Analysis Software versión 9.3.

3.6.3. Consideraciones generales

Las comparaciones entre los distintos fármacos se realizaron con 2 T-test no pareados, la prueba exacta de Fisher o prueba log-rank, según procediese y en función de la distribución de la variable en cuestión. Las características demográficas y basales descriptivas fueron comparadas entre los grupos de tratamiento mediante pruebas de chi-cuadrado, T- test no pareado o test no paramétrico de Wilcoxon.

3.6.4. Análisis metabolismo óseo

Los cambios desde la visita basal en la DMO en cadera y en columna vertebral se estimaron en todos los participantes del estudio con datos secundarios en las visitas del ensayo.

La diferencia de DMO en cadera y columna lumbar entre los grupos de tratamiento se

evaluó mediante chi-cuadrado, t-test no apareados, test no paramétrico de Kruskall-Wallis o Wilcoxon en la semana 48.

Las diferencias de los niveles biomarcadores óseos – plasmáticos y en orina – entre la visita basal y la semana 48 fueron comparados entre los grupos mediante un t-test no pareado. Mediante análisis exploratorios se determinó la correlación entre los biomarcadores óseos y la DMO (total, la cadera y la columna vertebral). Se utilizó regresión lineal y análisis de varianza para explorar si cualquier cambio en la DMO a las 48 semanas (cadera total y columna) pudiera explicarse por los cambios en biomarcadores óseos.

Para el resto de los objetivos secundarios se realizaron los siguiente análisis:

- La proporción de pacientes con osteoporosis y osteopenia en la semana 48 y la proporción de pacientes con un Z-score ≤ -2.0 DE en la semana 48 se compararon entre los grupos de tratamiento usando test chi - cuadrado.
- Los factores asociados con el cambio en la DMO en la cadera total, cuello femoral y columna lumbar (incluyendo edad, género, etnia, IMC, DMO basal, vitamina D y PTH) se valoraron con regresión lineal y análisis de varianza.
- La proporción de fracturas y de deficiencia de vitamina D entre los grupos se comparó usando pruebas de chi - cuadrado o regresión logística.
- Cambios porcentuales en la media de grasa total y regional corporal entre los grupos en la semana 48 se evaluaron con t-test no apareados o pruebas no paramétricas, como Kruskall-Wallis o Wilcoxon.
- Las diferencias en los biomarcadores entre ambos grupos a la semana 48 de seguimiento, fueron evaluadas mediante pruebas t no pareados o pruebas no paramétricas, como Kruskall Wallis o pruebas de Wilcoxon, ajustándose a nivel del marcador en visita basal, edad, sexo, CV basal y CD4 basal.
- Se utilizaron regresión lineal y análisis de varianza para explorar si los cambios

en los biomarcadores de recambio óseo en el inicio y la semana 48, predecían reducciones posteriores en la DMO en la semana 96 de ajuste por posibles variables explicativas.

RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1. Características basales de la población

Un total de 133 pacientes fueron incluidos en el estudio, incluyéndose 65 pacientes en el grupo de DRV/r + RAL y 68 pacientes en el de DRV/r + TDF/FTC. La mediana de edad de los pacientes fue de 39 (31-45) años. El 91.7% eran hombres y el 82.7% de la población total del estudio era de raza blanca. Las características demográficas y basales de la población se muestran en la tabla 6.

Tabla 6. Características demográficas de la población del estudio

		DRV/R + RAL	DRV/R + TDF/FTC	p
TOTAL		65 (48.9)	68 (51.1)	
Sexo*	Hombre	57 (88.6)	65 (95.6)	-
	Mujer	8 (11.5)	3 (4.4)	
Edad[†]	años	38 (30 – 46)	40 (31 – 45)	-
Talla[†]	m	1.75 (1.70 – 1.80)	1.76 (1.72 – 1.81)	-
Peso[†]	Kg	72.0(64.0 – 80.0)	73.0 (65.1 – 84.2)	-
IMC*	Kg/m ²	22.3 (21.3 – 26.0)	24.0 (21.7 – 26.4)	-
FGR[†]	ml/min	117 (97 – 144)	118(102 – 132)	-
Etnia*	Negro	9 (13.9)	7 (10.3)	-
	Caucásico	52 (80.0)	58 (85.3)	
	Otra	4 (6.1)	3 (4.4)	
Tabaco*	Nunca	38(58.5)	27 (39.7)	0.014
	Ex	2 (3.1)	11 (16.2)	
	Activo	28 (38.5)	20 (44.1)	
Alcohol*	No/moderado	62 (95.74)	64 (94.1)	-
	Ex	0 (0)	2 (2.9)	
	Activo	3 (4.6)	2 (2.9)	
HBs Ag*	Negativo	65 (100)	68(100)	-
HCV Ac*	Negativo	62 (95.4)	66 (97.1)	-
	Positivo	2 (3.1)	1 (1.5)	

*Datos expresados como n(%).[†] Datos expresados en mediana (p25 - p75). GFR: Filtrado glomerular. HBs Ag: Antígeno superficie virus hepatitis B. HCV Ac: Anticuerpos virus hepatitis C.

No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento excepto en consumo de tabaco, que fue más frecuente en el grupo de tratamiento con DRV/r + TDF/FTC, (p=0.014).

Ninguno de los pacientes presentaba infección crónica por VHB (criterio de exclusión) y el 96.2% de los pacientes tampoco presentaba infección por VHC, sin encontrarse

diferencias en ambos grupos de tratamiento.

Los antecedentes familiares y personales de fractura previa, enfermedad ósea, actividad física, medicación concomitante o comorbilidades asociadas. Se muestran en la tabla 7, sin encontrarse diferencias significativas entre ambos grupos.

Tabla 7. Situación ósea basal de la población del estudio.

	DRV/R+RAL	DRV/R + TDF/FTC	p
TOTAL	65 (48.9)	68(51.1)	
Fracturas óseas*	8 (12)	15 (20)	-
1	5 (7.7)	10 (14.7)	
Número 2	2 (3.1)	3 (4.4)	-
3	1 (1.5)	0 (0)	
Hª familiar Fracturas óseas*	9 (13.9)	4 (5.9)	-
Hª dolor óseo*	4 (6.3)	2 (3.0)	-
Semanas†	92 (8 – 353)	160 (8 – 312)	-
Act.física/semana†	3 (2 – 6)	4 (2 – 7)	-
Con impacto* (N/% > 0)	13 (22.4)	18 (30.5)	-
Sin impacto* (N/% > 0)	12 (21.4)	10 (16.7)	-
Tto. óseos*	17 (28.2)	11 (16.2)	-
Calcio/Vit D	14 (82.4)	9 (81.8)	-
Ranelato estroncio	3 (17.6)	2 (18.2)	-

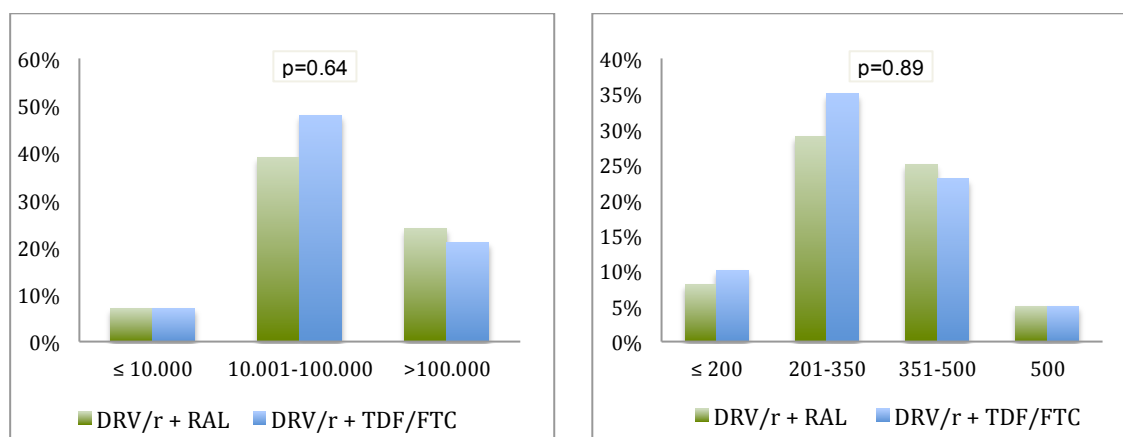
*Datos expresados como n(%).† Datos expresados en mediana (p25 - p75)

Encontramos antecedentes de fracturas óseas en el 16% de los pacientes, siendo lo más frecuente haber presentado 1 sola fractura, aunque hubo varios pacientes que habían presentado varias fracturas, como se expresa en la tabla 7. En el grupo de DRV/r + TDF/FTC las fracturas fueron más frecuentes, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa. No se presentaron diferencias en antecedentes de dolor óseo.

4.1.1. Variables relativas a la infección por VIH

La mediana de carga viral, VIH-ARN, en plasma al inicio del estudio, fue 4.7 Log₁₀, (IQR 4.3-5.2 Log₁₀). Agrupados según las cifras de CV en la randomización, el estrato más frecuente fue el de 10000-100000 copias/ml. No se encontraron diferencias entre ambos grupos. (Figura 2)

Figura 2. Carga viral en la randomización **Figura 3. Distribución de CD4 basales**



La mediana del nadir linfocitos CD4+ en sangre fue 318 células/mm³, (IQR 252-365). La mediana de la cifra de células T CD4+ basal en sangre fue 334 células/mm³, (IQR 279-400), y de células T CD8 fue 786, (IQR 575-1096), sin encontrarse diferencias entre los grupos. La distribución del cifras de linfocitos CD4+ fue similar, predominando el grupo de recuento de CD4 entre 201-350 células/mm³. (Figura 3)

El modo de infección más frecuentemente encontrado (68.4%) fue la transmisión asociada a relaciones homosexuales y/o bisexuales, siendo 66.2% y 70.6%, respectivamente, sin que estas diferencias fueran significativas.

Tabla 8. Características basales asociadas a la infección por VIH.

		DRV/R + RAL	DRV/R + TDF/FTC	p
TOTAL		65 (48.9)	68(51.1)	
Carga Viral[†]	Log ₁₀ copias	4.8 (4.3 – 5.2)	4.7 (4.4 – 5.1)	-
Tiempo Dx[†]	años	3.7 (2.5 – 7.2)	3.2 (2.5 – 4.8)	-
Nadir CD4[†]	céls/mm ³	318 (236 – 353)	321 (258 – 369)	-
CD4[†]	céls/mm ³	334 (279 – 392)	333 (278 – 412)	-
CD8[†]	céls/mm ³	788 (575 – 1392)	760 (560 – 1030)	-
Modo infección*	Homo/Bisexual	43 (66.2)	48 (70.6)	-
	ADVP+ homo/bi	0 (0)	1 (1.5)	
	Heterosexual	15 (23.1)	16 (23.5)	
	Otro	7 (10.8)	3 (4.4)	
Estadio*	A	55 (84.6)	55 (80.9)	-
	B	6 (9.2)	10 (14.7)	
	C	4 (6.2)	3 (4.4)	

*Datos expresados como n(%). [†] Datos expresados en mediana (p25 - p75)
Dx: diagnóstico.

El estadio del CDC más frecuentemente encontrado fue el estadio A, en 82.7% de los pacientes, con porcentajes similares en cada grupo del estudio. El tiempo desde el diagnóstico fue similar en ambos grupos.

4.1.2. Análisis de DXA

Los resultados del DXA óseo de la visita basal, comparando la DMO entre ambos grupos de tratamiento se muestran en la tabla 9.

Tabla 9. Resultados del DXA óseo basal.

		DRV/R + RAL	DRV/R + TDF/FTC	p
TOTAL pacientes		56	61	
Columna lumbar	DMO*	1.11 (0.99 – 1.23)	1.16 (1.03 – 1.23)	-
	Z-score *	-0.30 (-1.1 – 0.4)	-0.1 (-0.9 – 0.3)	-
	T-score*	-0.5 (-1.3 – 0.5)	-0.2 (-0.8 – 0.4)	-
	Osteoporosis†	4 (7.1)	1 (1.6)	-
	Osteopenia†	13 (23.2)	11 (18.0)	-
	Z score <-2†	5 (8.9)	3 (4.9)	-
Cuello femoral	DMO*	0.93 (0.87 – 1.06)	0.98 (0.90 – 1.12)	-
	Z-score *	0 (-0.8 – 0.6)	0.2 (-0.3 – 0.7)	0.05
	T-score*	-0.5 (-0.9 – 0.5)	0 (-0.8 – 0.7)	-
	Osteoporosis†	0 (0)	1 (1.6)	-
	Osteopenia†	10 (18.2)	7 (11.5)	-
	Z score <-2†	0 (0)	0 (0)	-
Cadera total	DMO*	1.00 (0.93 – 1.11)	1.09(0.98 – 1.16)	0.032
	Z-score *	0.0 (-0.8 – 0.7)	0.3 (-0.2 – -0.8)	0.05
	T-score*	-0.20 (-1.0– 0.6)	0.3 (-0.4 – 0.8)	0.048
	Osteoporosis†	0 (0)	1 (1.6)	-
	Osteopenia†	12 (21.4)	7 (11.5)	-
	Z score <-2†	0 (0)	1 (1.6)	-

DMO: densidad mineral ósea. *Mediana (IQR) , †N(%)

La proporción de osteoporosis, osteopenia y Z-score <-2 fue similar en los 2 grupos del estudio. Al analizar la DMO en cadera total, los pacientes del grupo tratado con DRV/r + RAL presentaron menor DMO que el grupo asignado al tratamiento con DRV/r + TDF/FTC, $p=0.0084$. Los mismos hallazgos se obtuvieron con el T-score y el Z-score en cadera total, ($p=0.039$ y $p=0.016$, respectivamente). Por el contrario, en cuello femoral, el Z-score fue menor en el grupo tratado con DRV/r + RAL.

No encontramos diferencias significativas en la frecuencia de osteopenia, de osteoporosis o de presencia de Z-score <2 en columna vertebral. Sin embargo, los pacientes en el grupo de DRV/r + RAL presentaron una menor DMO basal en cadera total y un menor Z-score y un menor T-score en cuello femoral y en cadera total.

4.1.3. Análisis de los biomarcadores óseos

Las determinaciones bioquímicas analizadas en el estudio se muestran agrupadas según su implicación en la formación o la resorción ósea, la inflamación y el depósito de grasa corporal.

No se encontraron diferencias entre los grupos del estudio en estos parámetros analizados, excepto en la concentración de creatinina en suero y en el ácido úrico, que fueron superiores en el grupo de DRV/r + TDF/FTC, (p=0.022 y p=0.0018, respectivamente). (Tabla 10)

Tabla 10. Biomarcadores séricos en visita basal.

	DRV/R + RAL		DRV/R + TDF/FTC		p
	N	Mediana IC 95%	N	Mediana IC 95%	
SUERO					
Calcio*	46	9.5 (9.4 – 9.6)	55	9.4 (9.3 – 9.5)	-
Glucosa†	65	6.5 (5.7 – 7.3)	68	6.1 (5.5 – 6.7)	-
Creatinina*	48	0.7 (0.6 – 0.8)	55	0.8 (0.7 – 0.9)	0.022
Acido Úrico*	42	5.3 (4.9 – 5.7)	50	6.3 (5.9 – 6.7)	<0.001
Fosfato*	37	3.6 (3.4 - 3.8)	51	3.7 (3.5 – 3.9)	-
PTH‡	47	31.9 (27.2 – 36.6)	56	32.2 (28.5 – 35.99)	-
25-OH vit D\$	47	19.2 (16.5 – 21.9)	53	20.6 (17.7 – 23.5)	-
FGF‡	46	36.5 (32.0 – 41.0)	52	38.8 (35.1 – 42.5)	-
ORINA					
Creatinina†	64	159.4 (141.0 – 177.8)	68	167.3 (149.5 – 185.1)	-
Fosfato*	61	58.3 (48.5 – 68.1)	57	69.2 (58.0 – 80.4)	-
Calcio*	63	13.2 (10.8 – 15.8)	68	11.4 (9.0 – 13.8)	-
Acido úrico*	55	59.5 (53.0 – 66.0)	62	60.2 (55.5 – 64.9)	-
Proteínas	57	17.2 (11.3 – 23.1)	58	19.4 (12.1 – 26.7)	-

*mg/dl. †mmol/L. ‡pg/ml. \$ ng/ml. ** µg/L. †† pmol/L. ‡‡ µg/mmol. \$\$µU/ml

Los parámetros determinados para valorar la formación ósea fueron similares en ambos grupos (Tabla 11). No se encontraron diferencias estadísticamente

Resultados

significativas en los valores analizados para evaluar la formación ósea. De igual manera, en las determinaciones analíticas en suero y en orina correspondientes a la resorción ósea, CTX, RANKL y OPN en suero y CTX y aclaramiento CTX en orina, tampoco se objetivaron diferencias. (Tabla 11)

Tabla 11. Biomarcadores óseos en visita basal.

		DRV/R + RAL		DRV/R + TDF/FTC		p
		N	Mediana IC 95%	N	Mediana IC 95%	
FORMACIÓN	SBAP*	48	12.5 (11.7 – 13.3)	55	13.5 (12.5 – 14.5)	-
	OC†	48	11.6 (10.2 – 13.0)	56	11.7 (10.3 – 13.1)	-
	P1NP†	48	44.3 (38.4 – 50.6)	56	45.1 (40.0 – 50.2)	-
	OPG‡	47	299.0 (265.9 – 352.1)	56	338.0 (289.2 – 386.8)	-
RESORCIÓN	SUERO					
	CTX†	48	0.4 (0.35 – 0.5)	55	0.4 (0.3 – 0.5)	-
	RANKL\$	20	0.59 (0.22 – 0.96)	31	0.52 (0.28 – 0.76)	-
	OPN‡	47	5421 (4317 – 6526)	56	5425 (4145 – 6705)	-
	ORINA					
	CTX†	65	2659 (2173 – 3146)	66	2965 (2472 – 3459)	-
	Aclar.CTX**	65	195.4 (163.5 – 22.7)	68	206.8 (180.6 – 232.0)	-

* µg/L. † ng/mL. ‡ pg/mL. \$ pmol/L ** µg/mmol.

SBAP: fosfatasa alcalina ósea; OC: osteocalcina; P1NP: propérido de procolágeno aminoterminal tipo 1; CTX: Telopéptidos de colágeno carboxiterminal; OPN: osteopontina.

Tampoco se encontraron diferencias significativas entre los grupos en lo referente a los parámetros relacionados con la inflamación, TNFα, IL-6 e IL1B. (Tabla 12)

Tabla 12. Biomarcadores séricos de inflamación.

	DRV/R + RAL		DRV/R + TDF/FTC		p
	N	Mediana IC 95%	N	Mediana IC 95%	
TNFα*	44	4.1 (2.7 – 5.5)	56	4.0 (3.6 – 4.4)	-
IL- 6*	47	1.2 (0.0 – 2.4)	56	1.4 (0.6 – 2.2)	-
IL- 1B*	46	0.4 (0.3 – 0.5)	55	0.4 (0.3 – 0.5)	-

* pg/mL

No obstante, al analizar los biomarcadores relacionados con el depósito de grasa corporal encontramos diferencias en la adiponectina, (p=0.004), siendo superior en el grupo de DRV/r + RAL, media 23.9 µg/mL, (IC 95% 19.0, 28.8 frente al grupo de DRV/r + TDF/FTC, mediana 15.8 µg/mL, (IC 95% 13.3, 18.3). No se encontraron

diferencias en la insulina ni en la leptina. (Tabla 13)

Tabla 13. Biomarcadores séricos relacionados con el depósito de grasa corporal.

	DRV/R + RAL		DRV/R + TDF/FTC		p
	N	Mediana IC 95%	N	Mediana IC 95%	
Insulina [*]	44	6.3 (2.6 – 10.0)	55	5.1 (3.9 – 6.3)	-
Leptina [†]	47	5578 (3008 – 8148)	56	4446 (2673 – 6214)	-
Adiponectina [‡]	47	23.9 (19.0 – 28.8)	54	15.8 (13.3 – 18.3)	<0.001

* $\mu\text{U/mL}$. [†] pg/mL . [‡] $\mu\text{g/mL}$.

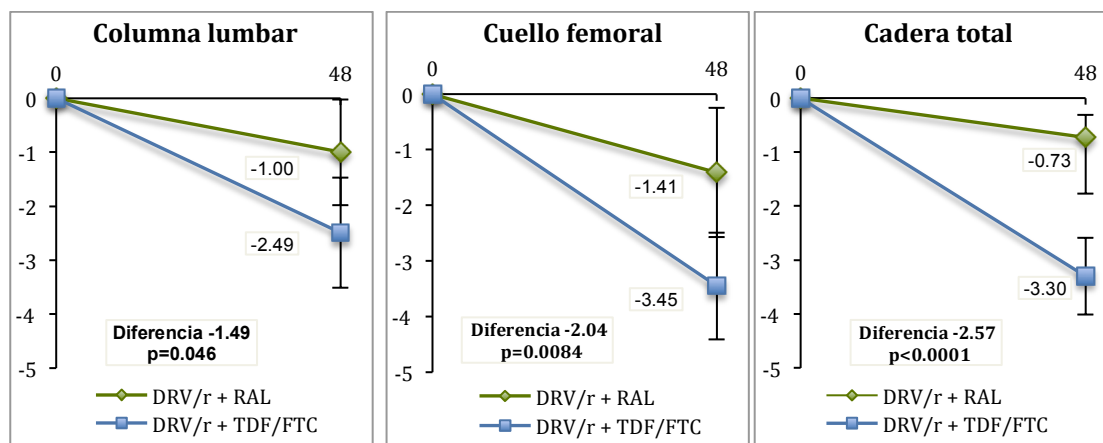
4.2. Resultados a las 48 semanas

4.2.1. Cambios óseos

4.2.1.1. DXA

Ambos grupos presentaron una disminución importante de la DMO. Sin embargo, La disminución de la DMO a las 48 semanas fue significativamente mayor en el grupo de TDF/FTC en comparación con RAL en todas las localizaciones del DXA analizadas.

Figura 4. Cambios en DMO en DXA a las 48 semanas.

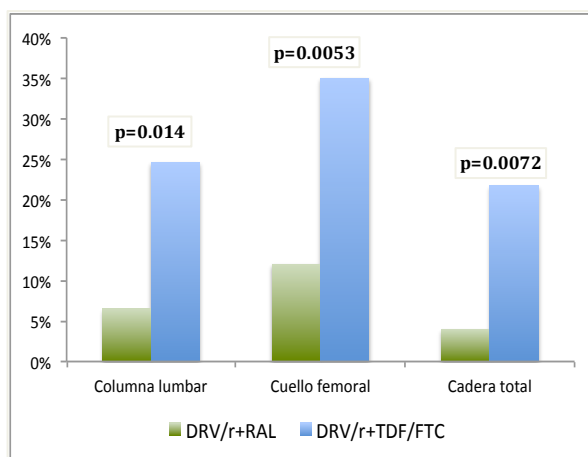


En el grupo de DRV/r + TDF/FTC, observamos una disminución de la DMO en la columna lumbar, el cuello femoral y la cadera superior al grupo de DRV/r + RAL. Se observó una diferencia media de -1.49% (IC95% -2.94, -0.04) en la columna lumbar, -2.04% (IC95% -3.53, -0.55) en el cuello femoral y -2.57% (IC95% -3.79, -1.35) en la cadera. Diferencias que fueron estadísticamente significativas en todas las

localizaciones analizadas, ($p=0.046$, $p=0.0084$ y $p<0.0001$, respectivamente).

Considerando la pérdida de DMO superior al 5% en las deferentes localizaciones comprobamos que en la columna lumbar se afectaba en el 16.5% de los pacientes, en el 6.5% en el grupo de DRV/r + RAL frente a 24.6% en el grupo de DRV/r + TDF/FTC, $p=0.014$. En cuello femoral se encontró en el 24.5% de los pacientes. se produjo en el 12% en el grupo de DRV/r + RAL frente al 35% en el grupo de DRV/r + TDF/FTC, $p=0.0053$. Por último en cadera, donde se encontró en el 13.6% de los pacientes, siendo en el 4% de los pacientes del grupo de DRV/r + RAL y del 21.7% en el grupo de DRV/r + TDF/FTC, ($p=0.0072$). (Figura 5)

Figura 5. Pérdida de DMO >5% en la semana 48.



Debido a los datos obtenidos, separamos los pacientes según la mediana de pérdida en cada localización, igual o superior a 2% o inferior a 2%, siendo mucho más evidentes las diferencias de pérdida de DMO en el grupo de DRV/r + TDF/FTC. Según este criterio, en columna lumbar el 34.2% de los pacientes del grupo de DRV/r + RAL presentaron una pérdida en DMO igual o superior al 2% en comparación con el 59.6% de la rama de DRV/r + TDF/FTC, $p=0.012$. En cuello femoral, igualmente hubo un mayor porcentaje de pacientes en el grupo de DRV/r + TDF/FTC, 61.7%, frente al 38% del grupo de DRV/r + RAL, $p=0.013$. En la cadera, la mediana de pérdida de DMO se situó en 1.8%. El 24% de los pacientes sufrieron una pérdida igual o superior al 1.8%

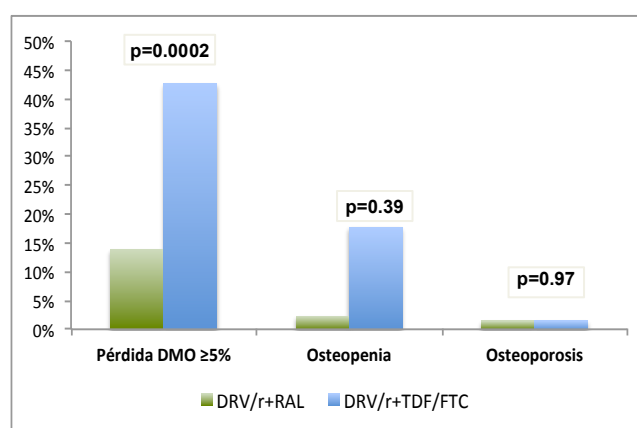
en el grupo de DRV/r + RAL, a diferencia de la rama DRV/r + TDF/FTC que la presentó en el 73.3% de los pacientes, ($p < 0.0001$).

4.2.1.2. Nuevos casos de osteoporosis y osteopenia.

Se analizó de forma global, la aparición de nuevos casos de osteopenia, osteoporosis y de pérdida de DMO $\geq 5\%$, independientemente de la localización presentada. El grupo expuesto a DRV/r + TDF/FTC presentó pérdida DMO $\geq 5\%$ en 42.7% de los pacientes, frente al 13.9% del grupo tratado con DRV/r + RAL, ($p = 0.0002$). Sin embargo, en la incidencia de osteopenia y de osteoporosis no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

A pesar de ello, la distribución de nuevos casos de osteoporosis, osteopenia y de Z-score < -2 , según las diferentes regiones corporales analizadas en el DXA, fue diferente en ambos a estudio. (Figura 6)

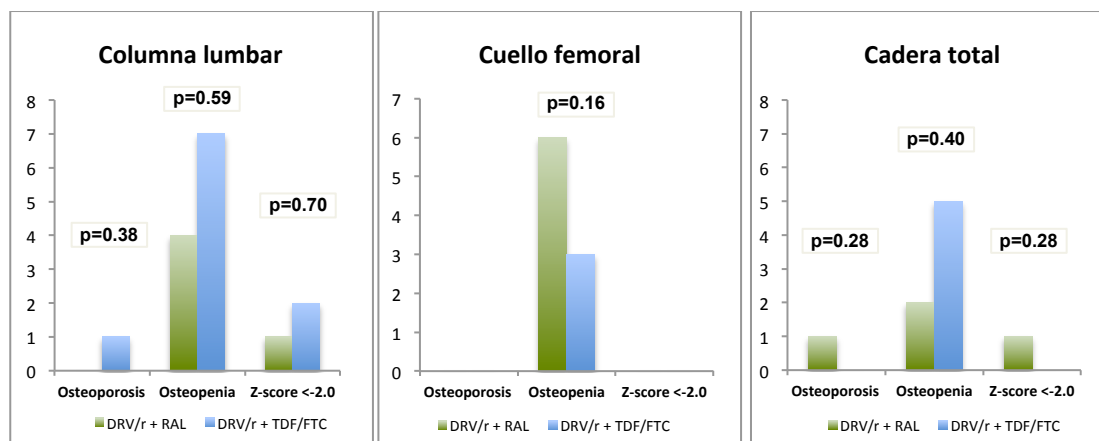
Figura 6. Porcentajes globales osteoporosis, osteopenia y pérdida DMO $\geq 5\%$.



En el grupo de DRV/r + RAL el 10.3% pacientes desarrollaron osteopenia en columna lumbar, frente al 14% en el grupo de DRV/r + TDF/FTC, ($p = 0.59$). Sin embargo, sólo en el grupo de DRV/r + TDF/FTC se diagnosticó 1 nuevo caso de osteoporosis, correspondiente a 1.6%, $p = 0.38$. El porcentaje de pacientes con Z-score < -2 fue del 2.2% en el grupo tratado con DRV/r + RAL y del 3.5% en el grupo tratado con DRV/r + TDF/FTC, ($p = 0.70$). Al comparar los grupos de tratamiento no se encontraron

diferencias entre los nuevos diagnósticos, OR 1.42 (IC 95% 0.39-5.26), ($p=0.60$).

Figura 7. Nuevos casos de osteoporosis, osteopenia y Z-score < -2.



En el cuello femoral hubo sólo nuevos diagnósticos de osteopenia, que representaban el 13% pacientes en el grupo de DRV/r + RAL y el 5.3% en el grupo de DRV/r + TDF/FTC, ($p=0.16$). No se encontró asociación entre el grupo de tratamiento y los nuevos diagnósticos, OR 0.37 (IC95% 0.087 - 1.57).

En la cadera en el grupo de DRV/r + RAL presentó 1.8% de nuevos casos de osteoporosis, 4.4% de osteopenia y 1.8% de z-score < -2, mientras que el grupo de DRV/r + TDF/FTC sólo presento osteopenia en 8.6%, ($p=0.28$, $p=0.40$ y $p=0.28$ respectivamente). No se encontró asociación estadísticamente significativa entre el grupo de tratamiento y el desarrollo de osteopenia, osteoporosis o Z score < -2, OR 2.03 (0.38 – 10.98), ($p= 0.41$).

4.2.1.3. Nuevas fracturas osteoporóticas

En los pacientes que en la randomización no presentaban alteración de la DMO: osteoporosis, osteopenia o Z-score<-2, se produjeron en total 4 nuevas fracturas. En el grupo de DRV/r + RAL observamos 1 fractura mientras que en el grupo de DRV/r + TDF/FTC ocurrieron 3 fracturas. Estos datos suponen una incidencia del 1.5% y 4%

respectivamente. No encontramos diferencias entre ambos grupos, ($p=0.39$).

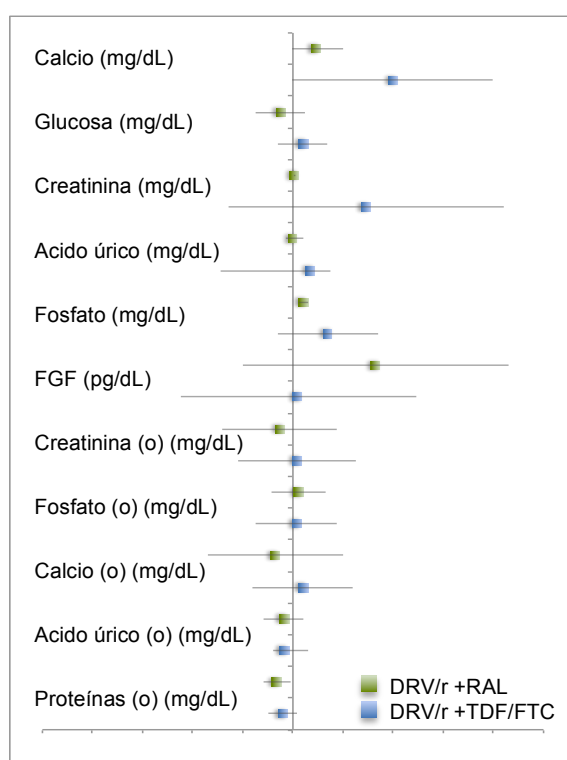
4.2.2. Biomarcadores séricos

De los pacientes incluidos en el subestudio, 133 pacientes tenían datos de algún biomarcador sérico. Se excluyeron 13 pacientes de este subanálisis por ausencia de datos, 5 pertenecientes al grupo de DRV/r + RAL y 8 pertenecientes al grupo de DRV/r + TDF/FTC.

4.2.2.1. Analítica básica y función renal

Los datos de bioquímica básica y función renal se reflejan en la figura 8.

Figura 8. Cambios en los valores analíticos a las 48 semanas.



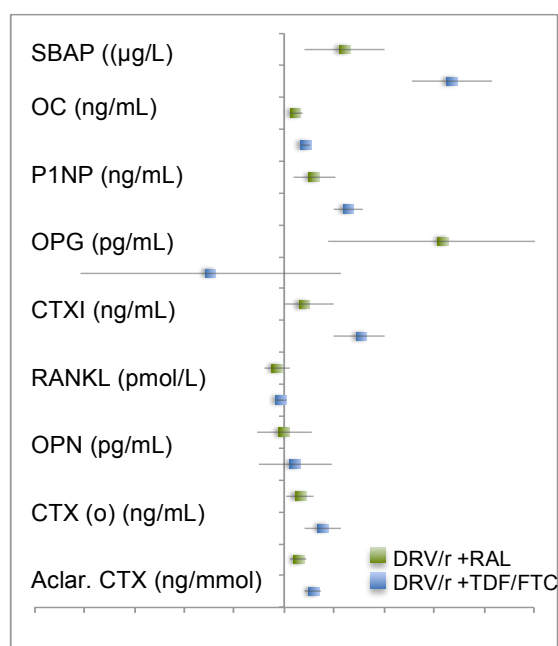
Los valores de creatinina se incrementaron en el grupo tratado con DRV/r + RAL una media de 0.064 mg/dl, (IC95% 0.033, 0.095) en comparación con el grupo tratado a DRV/r + TDF/FTC, 2.91 (IC95% -2.6, 8.4), $p=0.36$. Estos datos suponen una elevación

respecto a la cifras en la randomización del 9.2%, (IQR 1.4%, 21.3%) en el grupo tratado con DRV/r + RAL frente al 14% (IQR 4.3%, 20.8%) observado en el grupo de DRV/r + TDF/FTC, ($p=0.14$). Las diferencias de los valores de creatinina y de los otros biomarcadores analizados no se presentaron diferencias significativas a las 48 semanas de seguimiento. (Figura 8)

4.2.2.2. Metabolismo óseo

Observamos un incremento en los valores absolutos de los marcadores de recambio óseo en ambos grupos, tanto de los relacionados con la formación ósea, (OC), como con la resorción ósea, (CTx), con excepción de RANKL, OPG y OPN. (Figura 9)

Figura 9. Cambios en los biomarcadores de metabolismo óseo a las 48 semanas.



Los valores de RANKL disminuyeron en ambos grupos sin encontrarse diferencias significativas entre ambos. En el grupo tratado con DRV/R + RAL la disminución fue de -0.28 pmol/L, (IC 95% -0.79, 0.23) frente al grupo tratado con DRV/r + TDF/FTC -0.15 pmol/L, (IC 95% -0.37, +0.07), ($p=0.64$).

Los valores de OPG y OPN, presentaron resultados discordantes en la valoración a las 48 semanas. La OPG presentó una mayor disminución en el grupo de DRV/r +

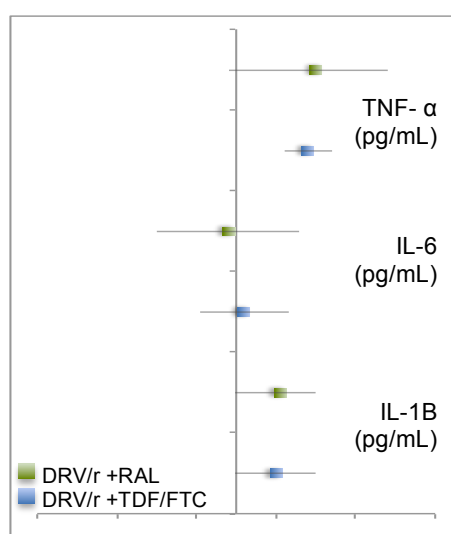
TDF/FTC, del 6.1%, (IQR -29.3% – 35.2%) frente al grupo expuesto a RAL, que presentó un incremento del 12.8% (IQR -10.5 – 54.1), ($p=0.048$), respecto a los valores basales. Por el contrario, OPN en el grupo de DRV/r + RAL presentó un descenso del 10.3% (IQR -43.1 – 59.3) frente al incremento objetivado en el grupo de DRV/r + TDF/FTC, del 23.5% (IQR -37.5 – 143.1), ($p=0.279$).

Los valores de SBAP presentaron un incremento mayor en el grupo tratado con DRV/r + TDF/FTC, con una diferencia media de incremento de 4.3 $\mu\text{g/ml}$ (IC95% 1.9, 6.7), $p=0.0005$. El grupo de tratamiento DRV/r + TDF/FTC presentó un mayor incremento en los biomarcadores de formación ósea, OC y P1NP, alcanzando significación en los 2 primeros, ($p=0.024$ y $p=0.0066$, respectivamente). Igualmente, este grupo presentó mayor incremento en los marcadores de resorción ósea, CTX plasmático, ($p=0.0002$), CTX urinario, ($p=0.047$) y aclaramiento de CTX ($p=0.030$).

4.2.2.3. Inflamación y biomarcadores relacionados con el depósito de grasa corporal

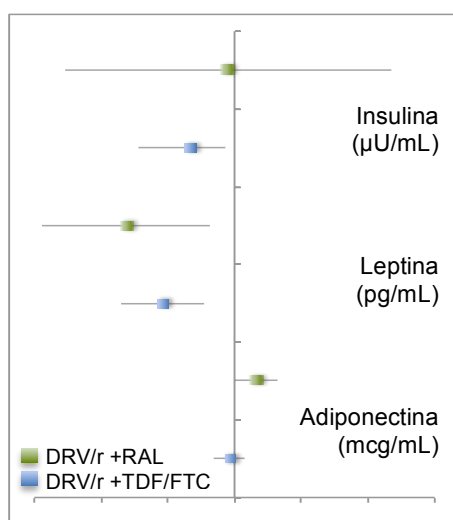
En los biomarcadores séricos analizados para evaluar la inflamación sérica, IL-1B, IL-6 y TNF- α , no se encontraron diferencias en los cambios de las 48 semanas. (Figura10)

Figura 10. Cambios en los biomarcadores de inflamación a las 48 semanas.



Determinamos insulina, leptina y adiponectina para evaluar la asociación con el depósito de grasa corporal y los cambios en la composición grasa. Comparando los grupos a estudio no se encontraron diferencias en los cambios a las 48 semanas presentadas en ninguno de los biomarcadores evaluados.

Figura 11. Cambios a las 48 semanas en los biomarcadores relacionados con el depósito de grasa corporal.



4.2.2.4. Déficit de vitamina D

No se encontraron diferencias en la incidencia de nuevos casos de hipovitaminosis D desde la visita basal a las 48 semanas en ambas pautas a estudio. (Tabla 14) La diferencia media de cambios a las 48 semanas fue 1.7 ng/ml (IC95% -3.4, 6.8), (p=0.51). La disminución media a las 48 semanas en la rama de DRV/r + RAL fue 4.4 ng/mL (IC95% 0.9, 7.9) mientras que en la rama con DRV/r + TDF/FTC fue de 6.1 ng/mL (IC95% 2.4, 9.8).

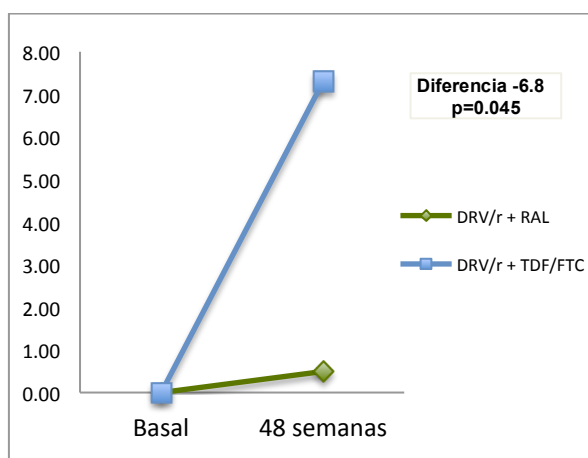
Tabla 14. Déficit de Vitamina D a las 48 semanas

	DRV/R + RAL		DRV/R + TDF/FTC		p
	N	%	N	%	
Vlt D <10	3	6.3	8	13.8	-
Vlt D 10-20	16	33.3	16	27.6	
Vlt D >20	29	60.4	34	58.6	

4.2.2.5. Hiperparatiroidismo secundario

El tratamiento con DRV/r + TDF/FTC produjo un mayor incremento de PTH respecto a la visita basal, 7.3 pg/mL (IC95% 3.2, 11.4), frente a la variación que se produjo en la rama de DRV/r + RAL, 0.5 ng/mL (IC95% -4.9, 5.9). La diferencia media de cambio a las 48 semanas fue 6.8 ng/mL (IC95% 0.1, 13.5), ($p=0.045$). (Figura 12) Estos datos se corresponden con descenso porcentual medio del 3.4% (IQR -26.6 – 25.3) en el grupo de DRV/r + RAL frente al incremento porcentual medio del 21.6% (IQR 2.5 – 36.9) del grupo de DRV/r + TDF/FTC, ($p=0.013$). El 40.5% de los pacientes del grupo RAL presentaron un incremento $PTH>5\%$, frente al 71.7% del grupo de DRV/r + TDF/FTC, ($p=0.0042$). El 4.2% de los pacientes tratados con DRV/r + RAL desarrollaron hiperparatiroidismo secundario frente al 14% desarrollado en el grupo de DRV/r + TDF/FTC, ($p=0.086$).

Figura 12. Variación PTH a las 48 semanas.



4.3. Factores asociados a la disminución de la DMO.

Los datos del modelo de regresión lineal univariable exploratorio y multivariable posterior se muestran en la tabla 15.

En el análisis univariable el tratamiento con DRV/r +TDF/FTC se asoció con una mayor disminución de la DMO en la columna lumbar, el cuello femoral y la cadera

Resultados

total, ($p=0.046$, $p=0.0084$ y $p<0.0001$ respectivamente). Asimismo, observamos una asociación negativa, con mayor porcentaje de pérdida de masa ósea, en 2 de las regiones corporales analizadas en el DXA, con mayor CV basal, la columna lumbar, ($p=0.009$), y la cadera, ($p=0.030$), mientras que en el cuello femoral, no se alcanzó la significación estadística, ($p=0.054$). El resto de los factores estudiados, como el deporte con impacto e el IMC, no mostraron significación en ninguna de las 3 localizaciones.

Tabla 15. Análisis de los factores asociados a la disminución de la DMO.

		Univariable			Multivariable		
		Beta	IC 95%	p	Beta	IC 95%	p
Columna lumbar							
Tratamiento	DRV/r + RAL	1	-	-	1	-	-
	DRV/r + TDF/FTC	-1.44	-2.94, -0.04	0.046	-1.25	-2.78, 0.28	-
Deporte sin impacto	Si vs No	1.65	-0.47, 3.77	-	1.66	-0.36, 3.68	-
IMC	Por kg/m^2 sup	0.09	-0.10, 0.29	-	0.03	-0.19, 0.25	-
CV basal	Por $\log_{10}\text{cop/ml}$ sup	-1.99	-3.13, -0.85	<0.001	-2.06	-3.35, -0.07	0.001
Cuello femoral							
Tratamiento	DRV/r + RAL	1	-	-	1	-	-
	DRV/r + TDF/FTC	-2.04	-3.53, -0.55	<0.001	-2.01	-3.62, -0.45	0.016
Deporte sin impacto	Si vs No	-2.01	-4.26, 0.24	-	-1.84	-4.04, 0.36	-
IMC	Por kg/m^2 sup	0.01	-0.19, 0.20	-	0.01	-0.22, 0.25	-
CV basal	Por $\log_{10}\text{cop/ml}$ sup	-1.20	-2.42, 0.02	0.054	-1.27	-2.58, 0.04	-
Cadera total							
Tratamiento	DRV/r + RAL	1	-	-	1	-	-
	DRV/r + TDF/FTC	-2.57	-3.79, -1.35	<0.001	-2.48	-3.79, -1.17	<0.001
Deporte sin impacto	Si vs No	-1.08	-3.02, 0.86	-	-0.96	-2.74, 0.82	-
IMC	Por kg/m^2 sup	0.15	-0.02, 0.32	-	0.18	-0.00, 0.36	0.054
CV basal	Por $\log_{10}\text{cop/ml}$ sup	-1.15	-2.19, -0.11	0.030	-0.95	-2.03, 0.13	-

CV: carga viral; IMC: índice masa corporal.

En el análisis multivariable realizado para conocer el posible efecto confusor de las variables analizadas, ajustando por la CV basal, el deporte sin impacto, el IMC y la DMO basal, cabe destacar que el tratamiento con DRV/r + TDF/FTC mantuvo la asociación negativa con la pérdida ósea en el cuello femoral y en la cadera, ($p=0.016$ y $p=0.0003$ respectivamente), pero no en la columna lumbar, ($p=0.11$). Igualmente la asociación de la CV basal superior y la disminución de la DMO se mantuvo significativa en la columna lumbar. En cuello femoral, la asociación estaba en el límite

de la significación estadística, ($p=0.062$).

En el análisis realizado, ajustando el modelo además a DMO basal encontramos una asociación significativa negativa entre el tratamiento con DRV/r + TDF/FTC y mayor pérdida DMO en el cuello femoral ($p=0.022$) y en la cadera, ($p=0.0007$).

Tabla 16. Análisis de los factores asociados disminución de la DMO ajustado a CV, deportes, IMC y DMO basal.

		Univariable			Multivariable		
		Beta	IC 95%	p	Beta	IC 95%	p
Columna lumbar							
Tratamiento	DRV/r + RAL	1	-	-	1	-	-
	DRV/r + TDF/FTC	-1.49	-2.94, -0.004	0.046	-1.37	-2.90, 0.16	-
Cuello femoral							
Tratamiento	DRV/r + RAL	1	-	-	1	-	-
	DRV/r + TDF/FTC	-2.004	-3.53, -0.55	<0.001	-1.93	-3.56, -0.30	0.022
Cadera total							
Tratamiento	DRV/r + RAL	1	-	-	1	-	-
	DRV/r + TDF/FTC	-2.57	-3.75, -1.35	<0.001	-2.40	-3.75, -1.05	<0.001

CV: carga viral; IMC: índice masa corporal.

4.4. Relación de la DMO con los biomarcadores óseos.

Exploramos una posible relación entre los biomarcadores óseos basales y su incremento a las 48 semanas y los disminución en la DMO entre las dos estrategias de tratamiento.

Tabla 17. Análisis de los biomarcadores de metabolismo óseo y la asociación con disminución de la DMO.

		Univariable			Multivariable		
		OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
Columna lumbar							
SBAP	>9.4	1	-	-	1	-	-
	<9.4	0.35	0.096 – 1.25	-	0.21	0.045 – 1.01	0.052
Cadera total							
P1NP	>44.7	1	-	-	1	-	-
	<44.7	11.76	1.47 – 94.22	0.020	12.52	1.41 – 111.14	0.023

SBAP: Fosfatasa alcalina ósea; P1NP: Propérido de colágeno tipo 1 aminoterminal

El análisis de los biomarcadores se realizó categorizándolos según la mediana de cada biomarcador en la visita basal y ajustados a los factores que previamente habían

demostrado relación. Se ajustó a la CV basal, el tratamiento e el IMC en la columna lumbar y en la cadera además al ejercicio sin impacto.

En la cadera total, la pérdida ósea $\geq 5\%$ se asoció a niveles bajos de P1NP en la randomización, ($p=0.02$). Los niveles bajos de SBAP que inicialmente parecían que pudieran estar relacionadas, no mostraron asociación estadísticamente significativa en el análisis univariable. El análisis multivariable no mostró asociación entre la pérdida ósea $>5\%$ en cuello femoral con la mediana de los valores de los biomarcadores.

Los niveles basales de P1NP ≤ 44.7 ng/ml se asociaron con una pérdida de DMO $\geq 5\%$ a las 48 semanas en cadera, OR12.52 (IC95% 1.41, 111.14) ($p=0.023$). El resto de las determinaciones analizadas, SBAP, limitan con la significación estadística.

DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

Nuestro estudio, que compara dos pautas de TAR proporciona más evidencia acerca de la importancia de las alteraciones óseas en los pacientes con VIH, de la relación de la desmineralización con el TAR, en concreto de la influencia del TDF en la pérdida de DMO. Simultáneamente, encontramos cambios en el comportamiento de los biomarcadores de recambio óseo, como consecuencia del TAR empleado.

5.1. Asociación DMO y TAR

Los resultados del subestudio óseo del ensayo START, recientemente comunicados, confirman la asociación entre la pérdida de DMO y el TAR. El descenso de DMO basal de la columna fue significativamente mayor en el grupo de TAR inmediato que el grupo de TAR diferido.¹¹⁶

Nuestro estudio ha objetivado que la pérdida de DMO global (columna vertebral, cuello femoral y cadera) fue significativamente mayor en el grupo tratado con DRV/R + TDF/FTC frente al grupo tratado con DRV/r + RAL. Se trata del primer estudio que reporta una disminución de la DMO en todos los lugares anatómicos tras tratamiento con pautas ahorradoras de NRTI, con IP/r en combinación con INI. Se han publicado previamente 2 estudios con pautas ahorradoras de NRTI en las que se observó mejoría en los cambios de DMO total, sin analizar los cambios específicos de cada localización.^{135,136}

5.1.1. Pautas sin NRTI

Parece evidente que las pautas libres de NRTI presentan una pérdida de DMO como hemos observado en nuestro estudio. Otros dos estudios, además del nuestro, han encontrado menores cambios en la DMO total después de iniciar TAR con RAL + IP/r. El estudio RADAR, publicado en 2014, mostró cambios más favorables en la DMO

total a las 48 semanas de tratamiento en el grupo tratado con DRV/r + RAL frente al tratado con DRV/r + TDF/FTC.¹³⁶

El estudio PROGRESS, que comparó LPV/r + RAL frente LPV/r + TDF/FTC, mostró un descenso porcentual media global significativamente inferior a las 96 semanas en el grupo sin nucleósidos, -2.48% frente a un incremento en el grupo tratado con RAL +0.68%, $p < 0.001$. Ambos estudios, al igual que el nuestro, muestran una evidencia clara a favor de mayor pérdida de DMO total asociada a la exposición a TDF. Sin embargo, ninguno de estos ensayos clínicos estudió los cambios en los diferentes lugares anatómicos.¹³⁵

Otros estudios (ACTG 5142, ACTG 5303 y MODERN) que también han comparado diferentes pautas sin NRTI han obtenido resultados semejantes. Todos ellos también han encontrado una mayor pérdida de DMO asociada al tratamiento con TDF. El ensayo ACTG 5142 comparó 3 estrategias de TAR: LPV/r + EFV vs 2NRTI + EFV vs 2NRTI + LPV/r, siendo 3TC uno de los NRTI. Observaron a las 96 semanas de seguimiento un mayor descenso de DMO total en los pacientes tratados con NRTI, en especial si se había incluido TDF.¹²⁶

El estudio MODERN comparó DRV/r + TDF/FTC vs DRV/r + MVC, observando a las 48 semanas de seguimiento que la pauta libre de TDF/FTC presentó un menor descenso de DMO en la cadera. A diferencia de nuestro estudio, que confirmó la presencia de alteraciones óseas significativas en las 3 regiones analizadas, en el estudio MODERN se encontraron descensos no significativos en cuello femoral y en columna vertebral.

Finalmente, el estudio ACTG 5303, publicado por Taiwo et al. en 2015, que comparó DRV/r + TDF + FTC vs DRV/r + FTC + MVC, mostró una disminución de DMO significativamente menor en la cadera y la columna lumbar en la pauta sin TDF.¹⁴²

En la tabla 21 se resumen los distintos ensayos clínicos en pacientes naïve que han comparado estrategias con y sin TDF. Todos estos ensayos clínicos han encontrado una asociación significativa entre una mayor desmineralización y la exposición a TDF.

Tabla 18. Ensayos clínicos en pacientes naïve con estrategias sin TDF

ESTUDIO	FARMACOS	Pauta con TDF	Pauta sin TDF
903 Study Gallant J, 2004 ¹⁴³	EFV+3TC+TDF vs EFV+3TC+d4T	○ Descenso DMO - Cadera -2.8% - Columna -2.2%*	○ Descenso DMO - Cadera -2.4% - Columna -1.0%
PROGRESS Reynes J, 2013 ¹³⁵	LPV/r+TDF/FTC vs LPV/r+RAL	○ Descenso DMO total 2.48%*	- ○ Descenso DMO total +0.68%
ASSERT Moyle G, 2013 ¹³⁰	TDF/FTC+EFV vs ABC/3TC+EFV	○ Descenso DMO - Cadera -3.55%* - Columna -1.70%	○ Descenso DMO - Cadera -2.17% - Columna -0.87%
RADAR Bedimo R, 2014 ¹⁴¹	DRV/r+RAL vs DRV/r +TDF/FTC	○ Descenso DMO total 6.9gr/cm ² *	- ○ Descenso DMO total +11.3gr/cm ²
MODERN, Carr A, 2015 ⁸⁸	DRV/r +TDF/FTC vs DRV/r+MVC	○ Descenso DMO - Cadera -2.6±2.3%* - Cuello femoral -2.6±2.3% - Columna -3.0±3.2%	○ Descenso DMO - Cadera -1.4±2.2% - Cuello femoral -2.2±3.8% - Columna -2.5±3.9 %
ACTG 5303 Taiwo B, 2015 ¹⁴²	DRV/r+FTC+ MVC vs DRV/r +FTC+ TDF	○ Descenso DMO - Cadera -2.4%* - Columna -2.35%*	○ Descenso DMO - Cadera -1.51% - Columna -0.88%

*p<0.05

5.1.2. Pautas que comparan TDF frente a otros NRTI

Diversos trabajos han analizado la influencia de los diferentes NRTI en la desmineralización ósea. En el primer ensayo que comparó la eficacia de TDF y estavudina (d4T) en pacientes naïve, se observó una reducción en la DMO en columna lumbar y en cadera, en el grupo de TDF, aunque no hubo diferencia significativa entre ambos grupos.¹⁴³. Sin embargo, en el estudio ASSERT, que comparó ABC/3TC vs TDF/FTC combinados ambos con EFV en pacientes naïve, se observó una mayor pérdida de DMO de forma global (columna y cadera) en el grupo en tratamiento con TDF/FTC a las 48 y a las 96 semanas.^{129,130}. Un mayor porcentaje de pacientes tratados con TDF/FTC presentaron un descenso ≥6% en la DMO en

cadera y columna lumbar frente al grupo tratado con ABC/3TC.¹³⁰ En el estudio ACTG 5224 (subestudio del ACTG 5202), se compararon ABC/3TC o TDF/FTC combinado con ATV/r o EFV. A las 96 semanas de seguimiento, se observó una mayor disminución de DMO en cadera y columna vertebral en los pacientes tratados con TDF/FTC frente ABC/3TC.¹²²

Recientemente se han publicado 2 ensayos de TAF vs TDF. Sax et al, compararon TAF vs TDF en un sólo comprimido para el tratamiento de inicio en VIH-1. Encontraron que los pacientes que recibieron EVG/COBI/FTC/TAF tuvieron menores descensos en la DMO en columna y en cadera a las 48 semanas.¹³⁹ Mills et al., comparándolo en coformulación con un IP/r, DRV/COBI/FTC/TAF vs DRV/COBI/FTC/TDF, observaron que la disminución de DMO fue significativamente menor en la cadera y en la columna a la semana 48 de seguimiento en los pacientes tratados con TAF.¹⁴⁰ Todo ello confirma que las pautas que incluyen TDF producen una mayor pérdida de DMO.

5.1.3. Estudios que comparan pautas de TDF con NNRTI o con IP/r

Se ha estudiado, también, la posible implicación de otros fármacos antivirales en las alteraciones óseas. En el estudio ACTG 5224, citado anteriormente, se encontró una disminución de DMO en columna vertebral y en cadera en los pacientes tratados con ATV/r frente EFV, concluyendo que la exposición a IP/r se asociaba a una mayor pérdida de DMO en comparación con NNRTI.¹²² Los mayores cambios de DMO a las 96 semanas se encontraban en los grupos de tratamiento que incluyeron TDF/FTC.

El ensayo clínico ACTG 5257, recientemente publicado, comparó ATV/r, DRV/r y RAL, en combinación con TDF/FTC en pacientes naïve. A las 96 semanas, mostró también una disminución significativa de DMO de forma global. La pérdida de DMO total fue superior en el grupo de ATV/r frente DRV/r o RAL, sin encontrarse diferencias entre estos 2 últimos grupos. Al comparar IP/r frente INI en las distintas localizaciones, se

encontró una menor pérdida en los tratados con RAL.¹²³ Este último estudio apoya la menor afectación en la DMO en el tratamiento con INI frente a los IP/r. Nuestro trabajo, con un protocolo y objetivo muy diferente, confirma que la combinación de un INI con un IP/r es menos tóxico para el hueso que la asociación de un NRTI + IP/r. No existen, en la literatura que hemos revisado, evidencia científica sobre la participación de los INI en la pérdida de DMO. Todo sugiere que el TDF es el fármaco más implicado en la aparición de las alteraciones óseas.

Los diferentes ensayos clínico realizados en pacientes naïve en los que se ha evaluado la pérdida de DMO tras el inicio de TAR se muestran en la tabla 19.

Tabla 19. Ensayos clínicos con estudio óseo en pacientes naïve

ESTUDIO	PACIENTES Y METODOS	FARMACOS	RESULTADOS
903 Study Gallant J, 2004 ¹⁴³	<ul style="list-style-type: none"> - N=753. Seguimiento 144 semanas - Criterios inclusión: <ul style="list-style-type: none"> • CV >5000 copias/mL - Criterios exclusión: <ul style="list-style-type: none"> • Evento SIDA 	EFV + 3TC + TDF vs EFV + 3TC + d4T	<ul style="list-style-type: none"> o <u>Cadera:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Porcentaje de descenso medio -2.8% en el grupo de TDF vs -2.4% en el grupo de d4T, p=0.06. o <u>Columna Lumbar:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Porcentaje de descenso medio -2.2% en el grupo de TDF vs -1.0% en el grupo de d4T, p=0.001.
Brown T, 2009 ⁷⁷	<ul style="list-style-type: none"> - N=155. Seguimiento 96 semanas - Criterios inclusión: <ul style="list-style-type: none"> • CV >1000 copias/mL - Criterios exclusión: <ul style="list-style-type: none"> • Evento SIDA • Resistencias 	AZT + 3TC + EFV vs AZT + 3TC + LPV/r	<ul style="list-style-type: none"> o <u>DMO total</u> <ul style="list-style-type: none"> - En el grupo de LPV/r disminución media -2.5% (IC 95%: -3.4%, -1.4%) frente a disminución del 2.3% (IC95% -3.8%, -0.8%) en el grupo de EFV, p=0.86 - Disminución intragrupo significativa en ambos casos, p<0.01.
ANRS 121 trial Duvivier C, 2009 ⁷⁹	<ul style="list-style-type: none"> - N=117. Seguimiento 48 semanas - Criterios inclusión: <ul style="list-style-type: none"> • CV >100000 copias/mL o CV>5000 copias/ml +CD4< 350 cels/mL - Criterios exclusión: <ul style="list-style-type: none"> • Evento SIDA • VHC+ o VHB+ en tto. • Resistencias fármacos estudio 	IP/r vs No IP	<ul style="list-style-type: none"> o <u>Cadera:</u> <ul style="list-style-type: none"> - No diferencias entre los TAR comparados o <u>Columna Lumbar:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Comparado con el grupo NNRTI+NRTI (-1.5 ± 2.9%), mayor descenso en el grupo IP/r + NNRTI (-4.4 ± 3.4%), p=0.007, y en el grupo IP/r+ NRTIs (-5.8 ± 4.5%), p=0.001. o <u>DMO total</u> <ul style="list-style-type: none"> - Reducción significativa en columna y en cadera independiente del TAR utilizado. Porcentaje de cambio -4.1 ± 3.9% en columna lumbar y -2.8 ± 4.7% en cadera (p<0.001)
MEDICLAS van Vonderen M, 2009 ⁹⁰	<ul style="list-style-type: none"> - N=50. Seguimiento 144 semanas - Criterios inclusión: <ul style="list-style-type: none"> • Indicación de TAR - Criterios exclusión: <ul style="list-style-type: none"> • Obesidad mórbida • Tto hipolipemiente 	AZT/3TC + LPV/r vs NVP + LPV/r	<ul style="list-style-type: none"> o <u>Cadera:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Descenso en ambos grupos tras inicio de TAR. Descenso -6.3% ± 1.0%, (p<0.0001), en el grupo de AZT/3TC+LPV/r frente -2.3% ± 0.9%, p=0.01, en el grupo de NVP+LPV/r. Diferencia p=0.0006. o <u>Columna Lumbar:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Descenso en ambos grupos tras inicio de TAR. Descenso -5.1% ± 0.8% (p<0.0001) en el grupo de AZT/3TC+LPV7r frente -2.6% ± 0.7%, p=0.0006, en el grupo de NVP+LPV/r. Diferencia p=0.07.
ACTG 5224s McComsey G, 2011 ¹²²	<ul style="list-style-type: none"> - N= 271. Seguimiento 96 semanas - Criterios inclusión: <ul style="list-style-type: none"> • CV >1000 copias/mL • HLA-B*5701 negativo - Criterios de exclusión: <ul style="list-style-type: none"> • VHB + • Resistencias fármacos estudio 	TDF/FTC + EFV vs ABC/3TC + EFV vs TDF/FTC + ATV/r vs ABC/3TC + ATV/r	<ul style="list-style-type: none"> o <u>Cadera:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Porcentaje medio de cambio en ABC/3TC -2.6% vs TDF/FTC -4.0%, diferencia media 1.4% (IC95% 0.2%, 2.5%), p=0.024. Porcentaje medio de cambio en EFV -3.1% vs ATV/r -3.4%, diferencia media 0.3% (IC95% -1.5%, 0.9%), p=0.61 o <u>Columna Lumbar:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Porcentaje medio de cambio en ABC/3TC -1.3% vs TDF/FTC -3.3%, diferencia media -2% (IC95% -0.7%, -3.3%), p=0.004. Porcentaje medio de cambio en EFV -1.7% vs ATV/r -3.1%, diferencia media -1.5%; (IC95% -2.8%, -0.1%), p=0.035.
ACTG 5142 Huang 2013 ¹²⁶	<ul style="list-style-type: none"> - N=753. Seguimiento 96 semanas - Criterios inclusión: <ul style="list-style-type: none"> • >13 años • CV >2000 copias/mL 	LPV/r + EFV vs LPV/r + 3TC + NRTI vs EFV + 3TC + NRTI	<ul style="list-style-type: none"> o <u>DMO total:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Disminución media (± DE) en DMO en la pauta sin NRTI 2.0 ± 0.2%. - No diferencias éntrelas combinaciones de LPV/r y EFV con 2NRTI, diferencia media 0.5 ± 0.3%; p=0.080 - Pautas con LPV/r + 3TC+TDF mayor descenso medio DMO, 3.0%, vs EFV+3TC + AZT o d4T

ESTUDIO	PACIENTES Y METODOS	FARMACOS	RESULTADOS
PROGRESS Reynes J, 2013 ¹³⁵	<ul style="list-style-type: none"> - N=206. Seguimiento 96 semanas - Criterios inclusión: <ul style="list-style-type: none"> • CV >1000 copias/mL - Criterios exclusión: <ul style="list-style-type: none"> • Resistencias fármacos estudio 	LPV/r + TDF/FTC vs LPV/r + RAL	<ul style="list-style-type: none"> o <u>DMO total:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Porcentaje de descenso medio LPV/r + TDF/FTC -2.48%, (p<0.001) vs 0.68% en el grupo de LPV/r + RAL, p=0.158.
ASSERT Moyle G, 2013 ¹³⁰	<ul style="list-style-type: none"> - N=385. Seguimiento 96 semanas - Criterios inclusión: <ul style="list-style-type: none"> • CV >1000 copias/mL • HLA-B*5701 negativo - Criterios exclusión: <ul style="list-style-type: none"> • Resistencias fármacos estudio 	TDF/FTC + EFV vs ABC/3TC + EFV	<ul style="list-style-type: none"> o <u>Cadera:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Disminución DMO -2.17% en el grupo ABC/3TC vs -3.55% en el grupo TDF/FTC (Diferencia -1.41%, IC95% -0.61, -2.20), p<0.001. o <u>Columna lumbar:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Disminución DMO -0.87% en el grupo ABC/3TC vs -1.70% en el grupo TDF/FTC (Diferencia -0.84%, IC95% -1.87, 0.20), p=0.112
RADAR Bedimo R, 2014 ¹³⁶	<ul style="list-style-type: none"> - N=104. Seguimiento 96 semanas - Criterios inclusión: <ul style="list-style-type: none"> • CV >5000 copias/mL • CD4 >100 cels/mL - Criterios exclusión: <ul style="list-style-type: none"> • Resistencias fármacos estudio 	RAL + DRV/r vs TDF/FTC + DRV/r	<ul style="list-style-type: none"> o <u>DMO total:</u> <ul style="list-style-type: none"> - DMO subtotal +9.2 g/cm² en el grupo de RAL vs -7 g/cm² en el grupo de TDF/FTC, p=0.002. - DMO total +11.3 g/cm² en el grupo de RAL vs -6.9 g/cm² en el grupo de TDF/FTC, p=0.013.
MODERN, Carr A, 2015 ¹⁴¹	<ul style="list-style-type: none"> - N=143. Seguimiento 48 semanas - Criterios inclusión: <ul style="list-style-type: none"> • Tropismo CR5 - Criterios exclusión: <ul style="list-style-type: none"> • Tropismo CX4 o dual/mixto • Resistencia fármacos estudio 	DRV/r + TDF/FTC vs DRV/r + MVC	<ul style="list-style-type: none"> o <u>Cadera:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Porcentaje cambio en grupo de MVC -1.4±2.2 vs -2.6±2.3 en el grupo de TDF/FTC, p=0.0052 o <u>Cuello Femoral</u> <ul style="list-style-type: none"> - Porcentaje cambio en grupo de MVC -2.2±3.8 vs -3.2±3.1 en el grupo de TDF/FTC, p=0.1640 o <u>Columna lumbar:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Porcentaje cambio en grupo de MVC -2.5±3.9 vs -3.0±3.2 en el grupo de TDF/FTC, p=0.5441
ACTG 5260s Brown T, 2015 ¹²³	<ul style="list-style-type: none"> - N=104. Seguimiento 96 semanas - Criterios inclusión: <ul style="list-style-type: none"> • CV >1000 copias/mL - Criterios exclusión: <ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad CV, DM • Tto con hipolipemiantes 	TDF/FTC + ATV/r vs TDF/FTC + DRV/r vs TDF/FTC + RAL	<ul style="list-style-type: none"> o <u>Cadera:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Porcentaje medio de cambio en ATV/r, -3.7% (IQR -5.7, -1.4); DRV/r, -3.3% (IQR -5.2, -0.9); y RAL -2.2% (IQR -4.5, 0.4). ATV/r vs DRV/r -3.9% en el grupo de ATV/r vs -3.4% en DRV/r, p=0.36 - IP vs RAL, mayor pérdida en los IP, -3.7% vs -2.4%, p= 0.005 o <u>Columna lumbar:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Porcentaje medio de cambio en ATV/r, -4.0% (IQR -6.5,-0.3); DRV/r, -3.1% (IQR -5.2, -0.8); y RAL 1.6% (IQR -3.6, 0.9). No diferencias entre los IP, p=0.42. - IP vs RAL, mayor pérdida en los IP que en el grupo de RAL, -3.8% vs -1.8%, p<0.001 o <u>DMO total:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Descenso significativo en los 3 grupos, p<0.001. Descenso superior en ATV/r vs DRV/r, -2.9% vs -1.6%, p=0.001, y vs RAL -2.9% vs -1.7%, p=0.004. No diferencias entre DRV/r y RAL, p=0.072
START Carr A, 2015 ⁸⁸	<ul style="list-style-type: none"> - N=4600. Seguimiento 96 semanas - Criterios inclusión: <ul style="list-style-type: none"> • CD4>500 cel/mL - Criterios exclusión: <ul style="list-style-type: none"> • Evento SIDA • Embarazo o lactancia 	Tto inmediato vs Tto diferido	<ul style="list-style-type: none"> o <u>Cadera:</u> <ul style="list-style-type: none"> - DMO -1.5% grupo inicio inmediato TAR, (IC95% -2.3%, -0.8%), p <0.001 - Análisis Tto vs No Tto: diferencia -2.1 grupo inicio inmediato, (IC 95% -2.8%, -1.4%), p<0.001 o <u>Columna lumbar:</u> <ul style="list-style-type: none"> - DMO -1.6% grupo inicio inmediato TAR, (IC95% -2.2%, -1.0%), p <0.001 - Análisis Tto vs No Tto: diferencia -2.2 grupo inicio inmediato, (IC 95% -2.8%, -1.6%), p<0.001
ACTG 5303 Taiwo B, 2015 ¹⁴²	<ul style="list-style-type: none"> - N=262. Seguimiento 48 semanas - Criterios inclusión: <ul style="list-style-type: none"> • CV>1000 copias/mL • Tropismo CR5 - Criterios exclusión: <ul style="list-style-type: none"> • Inmunomoduladores o CES 	DRV/r + FTC+ MVC vs DRV/r +FTC+ TDF	<ul style="list-style-type: none"> o <u>Cadera:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Mediana descenso DMO en el grupo de MVC -1.51%, (IQR -2.93%, -0.11%) vs -2.40% (IQR-4.30%, -1.32%) en el grupo de TDF, p<0.001 o <u>Columna lumbar:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Mediana descenso DMO en el grupo de MVC -0.88%, (IQR -2.93%, 1.30%) vs -2.35% (IQR -4.25%, -0.45%) en el grupo de TDF, p<0.001

5.1.1. Estudios con PREP

Para intentar aclarar el papel del TDF en la desmineralización ósea, los cambios de la DMO se han analizado en pacientes no VIH expuestos al fármaco. En un estudio con voluntarios VIH negativos expuestos a TDF como PREP durante 2 años, también se observó una disminución significativa de la DMO en cadera y cuello femoral en los expuestos a TDF.¹³² Estos datos, se han corroborado posteriormente en otros estudios. El primero publicado en 2014 en Bostwana, que incluyó a 220 individuos, randomizados a recibir TDF/FTC vs placebo. Se encontró diferencia significativa en el porcentaje medio de cambio a los 30 meses de seguimiento en antebrazo, en columna vertebral y en cadera.¹³³ El otro estudio publicado en 2015, en el que se incluyeron 498 pacientes, se observó una reducción significativa en columna y en cadera. En este estudio además se midieron los niveles de TDF intracelulares, encontrándose una correlación negativa entre los niveles intracelulares y los cambios de DMO en columna y cadera.¹³⁴

5.2. Evolución a largo plazo de la DMO en pacientes que reciben TAR

La relación entre el tiempo expuesto a TAR y la pérdida de DMO está algo más aclarada. Según algunos estudios, a los 2 años después del inicio del TAR, la DMO disminuye en un 2-6%, con independencia del régimen de TAR utilizado.¹⁵¹ En nuestro estudio, puesto que el seguimiento es 48 semanas, no podemos concluir la implicación temporal en el desarrollo de osteoporosis, ya que el remodelado óseo parece ser un proceso que requiere bastante tiempo.¹⁵²

Diversos estudios han mostrado disminución de la DMO después del inicio del TAR, especialmente con regímenes que contenían TDF, tanto en pacientes naïve como en pacientes con fracaso al tratamiento previos o switching.^{122,129,130} Datos del estudio PROGRESS, publicado por Reynes et al., mostraron un mayor descenso en la DMO a las 96 semanas que en las 48 semanas en el grupo de LPV/r + TDF/FTC, mientras

que en el grupo de libre de NRTI la DMO permaneció estable.¹³⁵

En el estudio SMART, (tratamiento continuado vs intermitente guiado por cifras de CD4), publicado por Grund B. et al posteriormente, la interrupción del tratamiento se asoció a estabilidad de la pérdida de DMO.¹¹⁵ Aunque, algunos autores han publicado falta de correlación temporal con el tratamiento, independientemente del régimen pautado, la mayoría de publicaciones apoyan esta relación temporal, y actualmente los datos del estudio SMART han aclarado las posibles dudas.^{34,75,129}

El estudio SECOND-LINE, publicado por Haskelberg et al., mostró mayor descenso de DMO (columna vertebral más que en cadera) a las 96 semanas en pacientes en segunda línea de tratamiento, con fallo virológico, siendo superior en los pacientes rescatados con NRTI + LPV/r comparado con RAL + LPV/r. El descenso ocurrió en las primeras 48 semanas con estabilización posterior pero sin recuperación.¹⁵³ Además en este estudio se encontró una asociación significativa entre el tiempo de exposición a TDF (durante más de 48 semanas) y mayor pérdida de DMO.¹¹³ Este estudio, aporta más evidencia acerca de la implicación del TDF en la pérdida de DMO.

El porcentaje de cambio de DMO en nuestro estudio en la semana 48 apoyaría nuestra hipótesis de la mejoría de la DMO tras tratamiento con pautas ahorradoras de NRTI, basadas en la combinación de INI + IP/r, en especial para el hueso trabecular. A pesar de la importante diferencia en la pérdida de DMO en los grupos de tratamiento de nuestro estudio, no se encontraron diferencias significativas a las 48 semanas de seguimiento en los nuevos casos de osteopenia ni de osteoporosis, presentados en cualquier localización. Otros estudios publicados con anterioridad, que compararon pautas con y sin NRTI, tampoco encontraron diferencias en la incidencia de osteopenia u osteoporosis.^{113,130,144}

5.3. Fracturas óseas

En nuestro estudio, que demuestra alteraciones óseas significativas como consecuencia del TAR, no se han descrito diferencias significativas en la aparición de nuevas fracturas. Si bien el grupo tratado con DRV/r + TDF/FTC presentó mayor incidencia basalmente y tras el seguimiento, lo que sugeriría la implicación de otro factores. El seguimiento a 48 semanas limita la interpretación de nuestros datos, ya que no podemos asumir que a pesar del descenso en la DMO el riesgo de fracturas esté aumentado.

La relevancia a largo plazo de las diferencias en cambios DMO en nuestro estudio es desconocida. En el meta-análisis publicado por Bolland et al. que no encontró una clara relación entre la infección por VIH y la incidencia de fracturas.¹⁵⁴ Aunque la pérdida de masa ósea esta aceptada como factor de riesgo para el desarrollo de fracturas por fragilidad en la población general, la correlación entre la DMO, la incidencia de fracturas y el TAR no esta bien establecida.

Datos previamente publicados por Young et al. mostraron una mayor incidencia de fracturas en los pacientes infectados por VIH de entre 25-54 años, especialmente en aquellos pacientes que presentaban otros factores de riesgo: mayor edad, co-infección VHC e IMC<18.5.¹⁵⁵ En 2013 se publicó un estudio que encontró una fuerte asociación entre la infección por VIH y la incidencia de fracturas de cadera, con incremento 5 veces superior en pacientes infectados por VIH, independientemente del sexo, la edad, el tabaquismo, el consumo de alcohol y las comorbilidades. Además ha demostrado un incremento del 75% del riesgo de todas las fracturas clínicas y un aumento del 60% en el riesgo de fracturas clínicas distintas de cadera en pacientes infectados por VIH,¹⁵⁶ corroborando estudios previos que mostraban similares asociaciones.⁹⁶ Posteriormente se han publicado otros estudios que aportan más evidencia del incremento de fracturas óseas en la población VIH.^{85,157}

Además se ha encontrado una asociación independiente entre el tiempo acumulado de exposición a TDF, a IP/r y el desarrollo de fracturas osteoporóticas. En nuestro estudio no encontramos diferencias entre los dos grupos en los nuevos casos de osteopenia, osteoporosis, z-score <-2 y fracturas osteoporóticas, pero el estudio no estaba diseñado para detectar estas diferencias. Estudios con seguimiento mayor, y preferiblemente en población de mayor edad, son necesarios para aclarar la asociación de la pérdida de DMO, las fracturas y el TAR en la población infectada por VIH.

Tabla 20. Incidencia de fracturas óseas

Fracturas óseas		
Autor	Incidencia (IC95%) 1000 pers-año	Predictores de fractura*
Arnsten et al. ¹⁵⁸	30.6 (19.0–46.8)	Raza negra, baja DMO
Collin et al.	3.3 (2.0–4.6)	Abuso alcohol, co-infección VHC
Grund et al. ¹¹⁵	0.8 (0.5–1.41)	-
Hansen et al. ¹⁵⁹	21.0 (19.8–22.2)	Co-infección VHC [†]
Hasse et al.	7.1 (6.1–8.3)	Edad avanzada
Yin et al.	18.1 (15.4–21.3)	Raza blanca, edad avanzada, tabaquismo, SIDA, tiempo NNRTI,
Yin et al.	4.0 (3.3–4.8)	Tabaquismo, co-infección VHC, Bifosfonatos, CES
Yong et al. ⁶⁹	5.3 (4.3–6.5)	-
Young et al. ¹⁵⁵	8.7 (5.9–12.7)	Abuso de sustancias, co-infección VHC, edad avanzada, nadir CD4<200 cels/mL, DM
Battalora et al. ¹⁶⁰	20.9 (16.7–25.8)	Tabaquismo, osteoporosis
* Análisis estratificado, [†] Análisis multivariante		
Fracturas por fragilidad		
Autor	Incidencia (IC95%) 1000 pers-año	Predictores de fractura*
Bedimo et al. ⁹⁹	3.1 (2.9–3.3)	Raza blanca, edad avanzada, tabaquismo, IMC<20 kg/m ² , co-infección VHC, TDF+IP/r
Hansen et al. ¹⁵⁹	7.4 (6.7–8.2)	Raza blanca, edad avanzada, tabaquismo, comorbilidades,
Hasse et al.	1.9 (1.7–2.2)	Edad avanzada, bajo recuento CD4
Volk et al.	6.6 (6.3–7.0)	Co-infección VHC [†]
Walker-Harris et al. ⁶³	1.4 (1.0–1.8)	Edad [†]
Womack et al. ¹⁶¹	2.5 (2.3–2.7)	Raza blanca, edad avanzada, tabaquismo, bajo IMC, enf hepáticas, CES, Inh. bomba protones, IP
Yong et al. ⁶⁹	4.1 (3.2–5.2)	Recuento CD4<200 cels/mL, CES, antiepilépticos
Güerri-Fernández et al. ¹⁵⁶	8.03 (6.07–10.62)	Edad avanzada
* Análisis estratificado, [†] Análisis multivariante		

5.4. Características basales y evolución de la DMO

Ciertos factores relacionados con la infección por VIH se han visto implicados en el aumento de la prevalencia de osteoporosis, como son el tiempo de evolución, la situación inmunológica y la replicación viral.^{114,162} El hecho de que haya una mayor pérdida de DMO en los pacientes virémicos, ya sean naïve o no suprimidos, en comparación con los pacientes indetectables, podría apoyar la relación negativa de la CV sobre las alteraciones de la mineralización.¹⁶³

En nuestro estudio, hemos confirmado que las variables que se asociaron a una mayor desmineralización ósea fueron el grupo de tratamiento y la CV basal. La presencia de la CV basal más elevada se asoció significativamente con mayor pérdida de DMO en la columna lumbar mientras que el grupo de tratamiento se asoció a menor pérdida en cuello femoral y cadera.

Estudios previos, publicados por Fausto et al. mostraron una asociación entre CV basal VIH y las alteraciones en la DMO, determinándola como factor predictivo para el desarrollo de osteoporosis.^{67,164} En el ensayo clínico ACTG 5224s, la mayor carga viral basal también se asoció, como en nuestro estudio, con un mayor descenso de la DMO en la columna lumbar.¹²² El estudio ACTG 5257, aporta más evidencia entre la relación entre la CV basal más alta y la mayor pérdida de masa ósea.¹²³ Ambos estudios apoyarían la implicación directa del VIH en el desarrollo de osteoporosis, ya que una mayor carga viral basal se asocia a mayor pérdida de DMO.

En nuestro estudio, como en el estudio ACTG 5257 y en el estudio START, la menor cifra de linfocitos CD4+ en sangre basal no se asoció con la mayor pérdida de DMO.^{88,123}

5.5. Biomarcadores de remodelado óseo en la infección por VIH

Está bien establecido que la infección por VIH se asocia con un alto recambio óseo, con elevación de los marcadores de formación y resorción ósea.^{113,129} El inicio del TAR favorece el incremento de los biomarcadores óseos, frente a los niveles en los pacientes naïve, y según algunos estudios, independientemente del TAR elegido.^{144,165} Ofotokun et al. han publicado recientemente una clara asociación entre el inicio de TAR y la pérdida de DMO, relacionado con los mecanismos de reconstitución inmune.¹⁶⁶ En nuestro estudio, se observó un incremento mayor en los biomarcadores óseos en el grupo tratado con TDF/FTC + DRV/r frente a la pauta sin NRTI.

En un estudio previo, publicado por Mondy et al., con pacientes con infección avanzada y con TAR de larga evolución, no se observó esta correlación entre DMO y los marcadores de resorción ósea medidos en biopsia ósea, de forma que se sugerían otros mecanismos implicados en la patogénesis de la osteopenia en personas infectadas por VIH, como pueden ser un incremento en los factores de riesgo tradicionales para osteoporosis y la infección por VIH avanzada.⁷²

Por el contrario, otras publicaciones posteriores han mostrado un rápido aumento en los marcadores de recambio óseo, tanto de resorción ósea (CTX) como formación ósea (OC y P1NP) con el inicio de tratamiento y con el tratamiento con TDF/FTC.¹²⁹ En el estudio PROGRESS, los niveles de CTX y OC incrementaron en ambos grupos de tratamiento, LPV/r + RAL y LPV/r + TDF/FTC, pero superior en el grupo de TDF/FTC.¹⁶⁷ El estudio RADAR encontró cambios a las 48 semanas en CTX y P1NP mayores en el grupo tratado con TDF/FTC + DRV/r.¹³⁶

El incremento respecto a los valores basales de los biomarcadores óseos (P1NP, OC y SBAP) a las 48 semanas de tratamiento en el estudio ASSERT también fue significativamente superior en el grupo expuesto a TDF/FTC frente a ABC/3TC.¹²⁹

Los resultados de estos tres estudios, con incremento de los niveles de los biomarcadores en el seguimiento, en especial en los grupos de tratamiento que incluyeron TDF/FTC, apoyan nuestro resultados: un incremento de la resorción y la formación ósea con el inicio del TAR, y sobre todo en los pacientes tratados con TDF/FTC.

En nuestro estudio además observamos un incremento de OPG en el grupo de DRV/r + RAL frente a un descenso en el grupo tratado con DRV/r + TDF/FTC, correlacionándose con el mayor descenso de la DMO en este grupo. Los niveles de RANKL disminuyeron de forma similar en las dos estrategias de tratamiento de nuestro estudio. Estos resultados discordantes podrían estar relacionados con la distinta afectación del eje OPG/RANK/RANKL por los dos regímenes de tratamiento, mostrando la mayor implicación de TDF/FTC en la desmineralización.

Diversos estudios han estudiado el valor predictivo de los biomarcadores de recambio óseo y el desarrollo de osteoporosis en pacientes naïve que comienza TAR. Nosotros encontramos una fuerte asociación con los niveles más bajos de P1NP y la pérdida ósea en cadera $\geq 5\%$. El resto de los biomarcadores analizados en nuestro estudio, no alcanzaron la significación estadística en el análisis multivariable.

Otros estudios han demostrado una correlación entre los cambios tempranos, a las 16 semanas de tratamiento, de CTX y P1NP, y la pérdida de DMO a las 48 semanas.¹³⁶ En el estudio ASSERT los cambios en los biomarcadores se relacionaron negativamente con los cambios en la DMO en columna y cadera.¹²⁹ En el estudio PROGRESS, las concentraciones basales y los niveles más altos a la semana 4 de CTX, osteocalcina y P1NP se asociaron con una pérdida de DMO $\geq 5\%$ a la semana 96 de seguimiento. Estudios posteriores más grandes y con mayor seguimiento a largo plazo son necesarios para apoyar el valor predictivo de los biomarcadores óseos.

Según la *International Osteoporosis Foundation* y la NOF, los biomarcadores de recambio óseo parecen tener utilidad en la predicción del riesgo de fractura y para el seguimiento del tratamiento de la osteoporosis y recomiendan el uso de P1NP en suero como marcador de referencia para la síntesis ósea en estudios observacionales y de intervención. Las dudas sobre su uso clínico podrían estar relacionadas además con la ausencia de valores de referencia internacionales.¹⁶⁸ Nuestros resultados, sin embargo, no apoyarían estas indicaciones, ya que no hemos encontrado mayor riesgo de fracturas ósea, aunque sí podrían tener utilidad para predecir una mayor pérdida ósea.

Vitamina D y PTH

Debido a que el recambio óseo, el metabolismo de la vitamina D, la secreción de PTH y la homeostasis de fosfato están estrechamente relacionados entre sí además de los biomarcadores de recambio óseo, en nuestro estudio también se determinaron estos valores. En nuestro estudio no encontramos diferencias en los cambios de 25-(OH)vitamina D a las 48 semanas. La concentración de 25-(OH)vitamina D no se relacionó con la DMO, ni en el momento basal ni con los cambios durante el seguimiento.

Datos similares fueron publicados por Hileman et al. en 2014, sin encontrar relación con las cifras de vitamina D y el desarrollo posterior de osteoporosis.¹⁶⁹ Otros estudios han relacionado negativamente los niveles de 25-(OH)vitamina D en pacientes infectados por el VIH, con el IMC, el HOMA-IR, la duración del VIH, y la exposición acumulada a TAR, (NRTI y NNRTI principalmente).¹⁷⁰ Previamente Brown et al. publicaron datos de pacientes naïve que iniciaron tratamiento con/sin EFV, mostrando la asociación de los NNRTI con el descenso de los niveles de vitamina D sobre todo con EFV, relacionado posiblemente con su acción sobre el CYP450.¹⁷¹ En el estudio MONET, los pacientes que suspendieron AZT o EFV y cambiaron a DRV/r mostraron aumentos significativos en los niveles de vitamina D a los 2 años.¹⁷²

En 2013 se publicó un estudio observacional que comparó pacientes naïve frente a pacientes con TAR, agrupados en pautas de duración previa superior o inferior a 2 años y a su vez si contenían o no IP/r. Se encontraron niveles inferiores de vitamina D en todos los grupos estudiados acompañado de incremento de iPTH en todos los grupos excepto en el grupo tratado con NRTI+NNRTI durante menos de 2 años.¹⁷³

En nuestro estudio evidenciamos un incremento significativo de iPTH en el grupo tratado con TDF/FTC. Globalmente no encontramos asociación entre la insuficiencia de vitamina D y el hiperparatiroidismo.

5.5.1.1. Inflamación y biomarcadores relacionados con el depósito de grasa corporal

Con el inicio del TAR, la inflamación parece disminuir notablemente, sin embargo se produce un incremento del recambio óseo, con desequilibrio en la formación-resorción ósea. En la población general, la inflamación se ha implicado en la patogénesis de la osteoporosis y de las fracturas óseas, estando implicado el TNF α y la IL-6, que son potentes estimuladores de la actividad de los osteoclastos, favoreciendo la resorción ósea.^{48,80}

Las alteraciones en el metabolismo óseo durante la infección por VIH se han correlacionado con una mayor actividad del sistema TNF. Algunos estudios han mostrado una relación inversa entre los niveles de TNF α y los niveles de OC⁴⁸. Nosotros valoramos la inflamación mediante la medición TNF α , IL-1 e IL-6, y no encontramos diferencias entre ambos grupos de tratamiento a lo largo del estudio. Nuestros datos apoyarían los publicados por Bedimo et al. en 2014, que no encontraron relación entre los cambios en los biomarcadores de inflamación y el recambio óseo.¹³⁶

La inflamación y la activación inmune/senescencia antes del inicio del TAR se

asociaron independientemente con la pérdida de la DMO en el estudio ACTG 5257. La inflamación crónica parece estar asociada con la replicación viral activa, lo que estimularía la actividad de los osteoclastos en los pacientes no tratados.¹⁷⁴

Distintos estudios aportan evidencia sobre la implicación de la leptina y de otras adipocinas en el metabolismo óseo. La leptina favorece la diferenciación de los osteoblastos, inhibe su apoptosis y disminuye la secreción de RANKL, disminuyendo por ello la diferenciación de los osteoclastos.¹⁷⁵ Sin embargo, al estudiar el comportamiento de las adipocinas en los dos grupos de TAR de nuestro estudio no encontramos diferencias en los cambios presentados las 48 semanas de seguimiento, a pesar de encontrarse diferencias al inicio del estudio,.

La asociación entre la adiponectina y la pérdida de DMO parece ser más fuerte, en comparación con la leptina. Según un meta-análisis publicado en 2011, la adiponectina muestra una asociación negativa con la DMO, y lo que es , independiente de la masa grasa o del IMC. La adiposidad de la médula ósea se ha planteado como el posible vínculo entre los adipocitos y el metabolismo óseo, de tal forma que las adipocinas podrían ser útiles para su estudio, aunque son necesarias otras investigaciones para poder concluirlo.¹⁷⁶ Algunos estudios encontraron asociación entre las concentraciones más bajas de leptina y más elevadas de adiponectina y un mayor Z-score. Entre los paciente naïve, una menor DMO se asoció con menor masa magra (asociación más fuerte que con la masa grasa) y con niveles mayores de adiponectina.⁵² No obstante, nuestro estudio no encontró mayor asociación de la pérdida ósea con ninguna de las adipocinas estudiadas.

5.6. Consideraciones finales y limitaciones

Nuestro estudio aporta más evidencia acerca de la asociación de la pérdida de DMO con la propia infección por VIH - por su asociación con los niveles de CV basal - y con

su tratamiento. La pérdida ósea en pacientes infectados por VIH parece estar más relacionada con el TAR, debido a las notables diferencias que se producen entre los grupos del estudio, que con otros factores clásicamente relacionados con la pérdida de DMO.

Las implicaciones del TAR en las alteraciones de la DMO a la largo plazo, como son el desarrollo de osteoporosis y las fracturas óseas, podrán ser confirmadas en estudios posteriores con seguimiento a 96 semanas, que además deberían confirmar la relación temporal con el inicio del TAR.

La asociación de una mayor alteración en la DMO con TDF es apoyada por numerosos estudios, y se confirma con nuestros resultados. Este estudio demuestra que la pautas ahorradoras de NRTI, como es DRV/r + RAL, se asocian a una menor pérdida de DMO en las tres regiones anatómicas estudiadas.

Por otro lado, las implicaciones clínicas de la pérdida de DMO necesitan mayor aclaración, ya que el seguimiento a 48 semanas de nuestro estudio podría haber sido insuficiente para estudiar el desarrollo de fracturas patológicas.

Los biomarcadores basales de resorción ósea se asociaron con una mayor pérdida ósea. Sin embargo, no se encontró asociación con el cambio a las 48 semanas. Este seguimiento a 48 semanas limita la interpretación de los resultados. Otras de las limitaciones del estudio, como son el tamaño de la población y la falta de ajustes a otros factores de riesgo (consumo de drogas, estatinas,...) podrían relacionarse con esta falta de asociación entre las variaciones de los biomarcadores óseos y la pérdida de DMO a largo plazo.

Debido a los datos expuestos, parece prudente evitar fármacos con mayor afectación ósea, como es el TDF, en pacientes con osteoporosis conocida, factores de riesgo para su desarrollo y/o antecedentes de fractura no traumática, tanto al inicio del

tratamiento como en su continuación. Las pautas ahorradoras de NRTI, además de ser una estrategia eficaz para el TAR, parecen ser menos perjudiciales a nivel óseo.

CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

1. El tratamiento con DRV/r + TDF/FTC se asocia con una mayor pérdida global de DMO que el tratamiento con DRV/r + RAL, de manera más evidente en cuello femoral y cadera.
2. La disminución porcentual de DMO a las 48 semanas de seguimiento fue superior en los pacientes con tratamiento con DRV/r + TDF/FTC.
3. La proporción de pacientes con diagnóstico de osteoporosis u osteopenia según los criterios OMS en la semana 48 fue similar en ambas estrategias de TAR.
4. No encontramos diferencias en la incidencia de nuevas fracturas entre ambas pautas de tratamiento.
5. La CV basal elevada, por \log_{10} cop/ml superior, parece predecir mayor pérdida de DMO de forma global en la semana 48 de seguimiento.
6. Los niveles basales inferiores de P1NP se relacionan con una pérdida de DMO $\geq 5\%$ en cadera a las 48 semanas.
7. La proporción de pacientes con déficit vitamina D a las 48 semanas fue similar en ambos grupos de tratamiento.
8. La proporción de pacientes con hiperparatiroidismo secundario fue superior, aunque no significativo en el grupo de DRV/r + TDF/FTC.

BIBLIOGRAFIA

7. BIBLIOGRAFÍA

1. How AIDS changed everything. MDG6: 15 years, 15 lessons of hope from the AIDS response. Geneva, Switzerland: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS; 2015.
2. Palella FJ, Baker RK, Moorman AC, et al. Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2006;43(1):27–34.
3. Mocroft A, Vella S, Benfield TL, et al. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. EuroSIDA Study Group. *The Lancet* 1998;352(9142):1725–30.
4. Guaraldi G, Cossarizza A, Franceschi C, et al. Life expectancy in the immune recovery era: the evolving scenario of the HIV epidemic in northern Italy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014;65(2):175–81.
5. Castronuovo D, Cacopardo B, Pinzone MR, et al. Bone disease in the setting of HIV infection: update and review of the literature. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013;17(18):2413–9.
6. Mocroft A, Ledergerber B, Katlama C, et al. Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: an observational study. *Lancet* 2003;362(9377):22–9.
7. Weber R, Ruppik M, Rickenbach M, et al. Decreasing mortality and changing patterns of causes of death in the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Med* 2013;14(4):195–207.
8. Serrano-Villar S, Pérez-Elías MJ, Dronda F, et al. Increased Risk of Serious Non-AIDS-Related Events in HIV-Infected Subjects on Antiretroviral Therapy Associated with a Low CD4/CD8 Ratio. *PLoS ONE* 2014;9(1):e85798.
9. Deeks SG, Tracy R, Douek DC. Systemic effects of inflammation on health during chronic HIV infection. *Immunity* 2013;39(4):633–45.
10. Phillips AN, Neaton J, Lundgren JD. The role of HIV in serious diseases other than AIDS. *AIDS* 2008;22(18):2409–18.
11. Smith CJ, Ryom L, Weber R, et al. Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): a multicohort collaboration. *Lancet* 2014;384(9939):241–8.
12. Miller CJ, Baker JV, Bormann AM, et al. Adjudicated Morbidity and Mortality Outcomes by Age among Individuals with HIV Infection on Suppressive Antiretroviral Therapy. *PLoS ONE* 2014;9(4):e95061.
13. Burgess MJ, Kasten MJ. Human immunodeficiency virus: what primary care clinicians need to know. *Mayo Clinic Proceedings* 2013;88(12):1468–74.
14. Del Carpio-Cano FE, Cadena DeLa RA, Sawaya BE. HIV and Bone Disease: A Perspective of the Role of microRNAs in Bone Biology upon HIV Infection. *Journal of Osteoporosis [Internet]* 2013;2013(3):571418–8.

15. Peters BS, Perry M, Wierzbicki AS, et al. A Cross-Sectional Randomised Study of Fracture Risk in People with HIV Infection in the Probono 1 Study. *PLoS ONE* 2013;8(10):e78048.
16. Wohl DA, McComsey G, Tebas P, et al. Current concepts in the diagnosis and management of metabolic complications of HIV infection and its therapy. *Clin Infect Dis* 2006;43(5):645–53.
17. Lundgren JD, Battegay M, Behrens G, et al. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines on the prevention and management of metabolic diseases in HIV. *HIV Med.* 2008;9(2):72–81.
18. Obel N, Thomsen HF, Kronborg G, et al. Ischemic Heart Disease in HIV-Infected and HIV-Uninfected Individuals: A Population-Based Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2007;44(12):1625–31.
19. Grupo de Expertos del Plan Nacional sobre el Sida y Grupo de Estudio de Sida. Recomendaciones de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualización febrero de 2009). (Consulta 15 Marzo 2016) Disponible en http://www.gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/2009/gesidadcyrc2009_RecomendacionesdeGesida-PNSsobreTARV.pdf
20. Grupo de Expertos del Plan Nacional sobre el Sida y Grupo de Estudio de Sida. Documento de consenso sobre alteraciones osteoarticulares en la infección por el VIH- Junio 2010. (Consulta 15 Marzo 2016) Disponible en <http://www.gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/2010/gesidadcyrc2010-altoseas.pdf>
21. Erlandson KM, Allshouse AA, Jankowski CM, MaWhinney S, Kohrt WM, Campbell TB. Functional impairment is associated with low bone and muscle mass among persons aging with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013;63(2):209–15.
22. Paton NI, Macallan DC, Griffin GE, Pazianas M. Bone mineral density in patients with human immunodeficiency virus infection. *Calcif Tissue Int* 1997;61(1):30–2.
23. Erlandson KM, Allshouse AA, Jankowski CM, et al. Association of Functional Impairment with Inflammation and Immune Activation in HIV Type 1-Infected Adults Receiving Effective Antiretroviral Therapy. *Journal of Infectious Diseases* 2013;208(2):249–59.
24. Kim N-H, Beom Park W, Song K-H, et al. High prevalence of low bone mass and associated factors in Korean HIV-positive male patients undergoing antiretroviral therapy. *Journal of the International AIDS Society* 2014;17(1).
25. Brown TT, Qaqish RB. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. *AIDS* 2006;20(17):2165–74.
26. Grupo de Expertos del Plan Nacional sobre el Sida y Grupo de Estudio de Sida. Musculoskeletal disorders in HIV-infected patients. National AIDS Plan (PNS) and the AIDS Study Group (GESIDA). *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 2011. p. 515–23.
27. Marco G, García Santana S, Mirallave Pescador A, González Rodríguez E, González Padilla E, Sosa Henríquez M. Enfermedades metabólicas óseas. Introducción. Remodelado óseo y pérdida ósea. Osteoporosis: concepto,

- epidemiología, morbilidad y mortalidad. Repercusiones económicas de la osteoporosis. Enfermedad infradiagnosticada. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado* 2010;10(60):4109–16.
28. Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. *Arch Osteoporos* 2013;8(1-2):136.
 29. Lindsay R, Cosman F. Capítulo 333 Osteoporosis. *Harrisons Manual of Medicine*, 16th Edition. McGraw Hill Professional; 2012.
 30. Neyro Bilbao JL, Cano Sánchez A, Palacios Gil-Antuñano S. Regulación del metabolismo óseo a través del sistema RANK-RANKL-OPG. *Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral* 2011;3(2):105–12.
 31. Olmos JM, González-Macías J. Disminución de la masa ósea en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 2008;26(4):212–9.
 32. Paccou J, Viget N, Legrout-Gérot I, Yazdanpanah Y, Cortet B. Bone loss in patients with HIV infection. *Joint Bone Spine* 2009;76(6):637–41.
 33. Ofotokun I, Weitzmann MN. HIV and bone metabolism. *Discov Med* 2011;11(60):385–93.
 34. Sharma A, Flom PL, Weedon J, Klein RS. Prospective study of bone mineral density changes in aging men with or at risk for HIV infection. *AIDS* 2010;24(15):2337–45.
 35. De Crignis E, Cimatti L, Borderi M, Gibellini D, Re MC. Bone alterations during HIV infection. *New Microbiol* 2008;31(2):155–64.
 36. Hodgson SF, Watts NB, Bilezikian JP, et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: 2001 edition, with selected updates for 2003. *Endocrine practice: official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists* 2003;9(6):544.
 37. Lin P, Fu Q. [Association of collagen type I alpha1 Sp1 polymorphism with intervertebral disc degeneration in Han elderly people]. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2014;45(1):62–5.
 38. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2008;19(4):399–428.
 39. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2014;25(10):2359–81.
 40. Nguyen TV, Center JR, Eisman JA. Osteoporosis: underrated, underdiagnosed and undertreated. *Med J Aust* 2004;180(5 Suppl):S18–22.
 41. Kole A, Roy R, Kole D. Musculoskeletal and rheumatological disorders in HIV infection: Experience in a tertiary referral center. *Indian J Sex Transm Dis* 2013;34(2):107.

42. Neyro Bilbao JL, Cano Sánchez A, Palacios Gil-Antuñano S. Regulación del metabolismo óseo a través del sistema RANK-RANKL-OPG. *Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral* 2011;3(2):105–12.
43. Crockett JC, Mellis DJ, Scott DI, Helfrich MH. New knowledge on critical osteoclast formation and activation pathways from study of rare genetic diseases of osteoclasts: focus on the RANK/RANKL axis. *Osteoporos Int* 2011;22(1):1–20.
44. Hyldstrup L, Andersen T, McNair P, Breum L, Transbøl I. Bone metabolism in obesity: changes related to severe overweight and dietary weight reduction. *Acta Endocrinol* 1993;129(5):393–8.
45. Ricci TA, Heymsfield SB, Pierson RN, Stahl T, Chowdhury HA, Shapses SA. Moderate energy restriction increases bone resorption in obese postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2001;73(2):347–52.
46. Sadie-Van Gijsen H, Crowther NJ, Hough FS, Ferris WF. The interrelationship between bone and fat: from cellular see-saw to endocrine reciprocity. *Cell Mol Life Sci* 2012;70(13):2331–49.
47. Khosla S. Minireview: the OPG/RANKL/RANK system. *Endocrinology* 2001;142(12):5050–5.
48. Aukrust P, Haug CJ, Ueland T, et al. Decreased bone formative and enhanced resorptive markers in human immunodeficiency virus infection: indication of normalization of the bone-remodeling process during highly active antiretroviral therapy. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1999;84(1):145–50.
49. Pan G, Wu X, McKenna MA, Feng X, Nagy TR, McDonald JM. AZT enhances osteoclastogenesis and bone loss. *AIDS Research and Human Retroviruses* 2004;20(6):608–20.
50. Navarro-Moreno MA, Alía-Ramos P. Metabolismo óseo. Vitamina D y PTH. *Endocrinología y Nutrición* 2006;53(3):199–208.
51. Sørensen MG, Henriksen K, Dziegiel MH, Tankó LB, Karsdal MA. Estrogen directly attenuates human osteoclastogenesis, but has no effect on resorption by mature osteoclasts. *Dev Cell Biol* 2006;25(8):475–83.
52. Brown TT, Chen Y, Currier JS, et al. Body composition, soluble markers of inflammation, and bone mineral density in antiretroviral therapy-naïve HIV-1-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013;63(3):323–30.
53. Madeddu G, Spanu A, Chessa F, et al. Serum leptin and bone metabolism in HIV patients treated with highly active antiretroviral therapy. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2009;53(3):290–301.
54. Sienkiewicz E, Magkos F, Aronis KN, et al. Long-term metreleptin treatment increases bone mineral density and content at the lumbar spine of lean hypoleptinemic women. *Metabolism* 2011;60(9):1211–21.
55. Lubkowska A, Dobek A, Mieszkowski J, Garczynski W, Chlubek D. Adiponectin as a biomarker of osteoporosis in postmenopausal women: controversies. *Dis Markers* 2014;2014(4):975178–14.
56. Lewiecki EM. Managing osteoporosis: challenges and strategies. *Cleve Clin J Med* 2009;76(8):457–66.

57. Choi YJ, Seo YK, Lee EJ, Chung Y-S. Quantification of visceral fat using dual-energy x-ray absorptiometry and its reliability according to the amount of visceral fat in Korean adults. *Journal of Clinical Densitometry* 2015;18(2):192–7.
58. Gonzalez-Campoy JM, St Jeor ST, Castorino K, et al. Clinical Practice Guidelines for Healthy Eating for the Prevention and Treatment of Metabolic and Endocrine Diseases in Adults: Cosponsored by The American Association of Clinical Endocrinologists/The American College of Endocrinology and The Obesity Society. *Endocrine practice: official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists* 2013;19:1–82.
59. Tebas P, Powderly WG, Claxton S, et al. Accelerated bone mineral loss in HIV-infected patients receiving potent antiretroviral therapy. *AIDS* 2000;14(4):F63–7.
60. Cotter AG, Powderly WG. Endocrine complications of human immunodeficiency virus infection: hypogonadism, bone disease and tenofovir-related toxicity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25(3):501–15.
61. Naylor K, Eastell R. Bone turnover markers: use in osteoporosis. *Nature Reviews Rheumatology* 2012;8(7):379–89.
62. TiaRC. Microsoft Word - FRAX Release Notes.doc. 2016;:1–5.
63. Walker Harris V, Brown TT. Bone Loss in the HIV-Infected Patient: Evidence, Clinical Implications, and Treatment Strategies. *Journal of Infectious Diseases* 2012;205(suppl 3):S391–8.
64. Cotter AG, Sabin CA, Simelane S, et al. Relative contribution of HIV infection, demographics and body mass index to bone mineral density. *AIDS* 2014;28(14):2051–60.
65. Mccomsey GA, Tebas P, Shane E, et al. Bone disease in HIV infection: a practical review and recommendations for HIV care providers. *Clin Infect Dis* 2010;51(8):937–46.
66. Kooij KW, Wit FWNM, Bisschop PH, et al. Low bone mineral density in patients with well-suppressed HIV infection: association with body weight, smoking, and prior advanced HIV disease. *Journal of Infectious Diseases* 2015;211(4):539–48.
67. Mallon PWG. HIV and bone mineral density. *Curr Opin Infect Dis* 2010;23(1):1–8.
68. Bonjoch A, Figueras M, Estany C, et al. High prevalence of and progression to low bone mineral density in HIV-infected patients: a longitudinal cohort study. *AIDS* 2010;24(18):2827–33.
69. Yong MK, Elliott JH, Woolley IJ, Hoy JF. Low CD4 count is associated with an increased risk of fragility fracture in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011;57(3):205–10.
70. Cazanave C, Dupon M, Lavignolle-Aurillac V, et al. Reduced bone mineral density in HIV-infected patients: prevalence and associated factors. *AIDS* 2008;22(3):395–402.
71. Madeddu G, Spanu A, Solinas P, et al. Bone mass loss and vitamin D metabolism impairment in HIV patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2004;48(1):39–48.

72. Mondy K, Yarasheski K, Powderly WG, et al. Longitudinal evolution of bone mineral density and bone markers in human immunodeficiency virus-infected individuals. *Clin Infect Dis* 2003;36(4):482–90.
73. Bruera D, Luna N, David DO, Bergoglio LM, Zamudio J. Decreased bone mineral density in HIV-infected patients is independent of antiretroviral therapy. *AIDS* 2003;17(13):1917–23.
74. Martinez E, Jódar Gimeno E, Reyes García R, et al. Consensus statement: recommendations for the management of metabolic bone disease in human immunodeficiency virus patients. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2014. p. 250–8.
75. Brown TT, Mccomsey GA, King MS, Qaqish RB, Bernstein BM, da Silva BA. Loss of bone mineral density after antiretroviral therapy initiation, independent of antiretroviral regimen. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2009;51(5):554–61.
76. Grijzen ML, Vrouwenraets SME, Steingrover R, et al. High prevalence of reduced bone mineral density in primary HIV-1-infected men. *AIDS* 2010;24(14):2233–8.
77. Brown TT, Mccomsey GA, King MS, Qaqish RB, Bernstein BM, da Silva BA. Loss of bone mineral density after antiretroviral therapy initiation, independent of antiretroviral regimen. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2009;51(5):554–61.
78. Grijzen ML, Vrouwenraets SME, Steingrover R, et al. High prevalence of reduced bone mineral density in primary HIV-1-infected men. *AIDS* 2010;24(14):2233–8.
79. Duvivier C, Kolta S, Assoumou L, et al. Greater decrease in bone mineral density with protease inhibitor regimens compared with nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor regimens in HIV-1 infected naive patients. *AIDS* 2009;27(7):817–24.
80. Yin MT, Shane E. Low bone-mineral density in patients with HIV: pathogenesis and clinical significance. *Current Opinion in Endocrinology and Diabetes* 2006;13(6):497–502.
81. Cotter EJ, Malizia AP, Chew N, Powderly WG, Doran PP. HIV proteins regulate bone marker secretion and transcription factor activity in cultured human osteoblasts with consequent potential implications for osteoblast function and development. *AIDS Research and Human Retroviruses* 2007;23(12):1521–30.
82. Fakruddin JM. HIV Envelope gp120-mediated Regulation of Osteoclastogenesis via Receptor Activator of Nuclear Factor B Ligand (RANKL) Secretion and Its Modulation by Certain HIV Protease Inhibitors through Interferon- /RANKL Cross-talk. *Journal of Biological Chemistry* 2003;278(48):48251–8.
83. Beaupere C, Garcia M, Larghero J, Fève B, Capeau J, Lagathu C. The HIV proteins Tat and Nef promote human bone marrow mesenchymal stem cell senescence and alter osteoblastic differentiation. *Aging Cell* 2015;14(4):534–46.
84. Chew N, Tan E, Li L, Lim R. HIV-1 tat and rev upregulates osteoclast bone resorption. *Journal of the International AIDS Society* 2014;17(4 Suppl 3):19724.
85. Battalora LA, Young B, Overton ET. Bones, Fractures, Antiretroviral Therapy and HIV. *Curr Infect Dis Rep* 2014;16(2):393.

86. Serrano S, Mariñoso ML, Soriano JC, et al. Bone remodelling in human immunodeficiency virus-1-infected patients. A histomorphometric study. *Bone* 1995;16(2):185–91.
87. Neyro LJ, Cancelo JM, Palacios S. Inhibition of RANK-L in the pathophysiology of osteoporosis. Clinical evidences of its use. *Ginecol Obstet Mex* 2013;81(3):146–57
88. Carr A, Grund B, Neuhaus J, et al. Prevalence of and risk factors for low bone mineral density in untreated HIV infection: a substudy of the INSIGHT Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment (START) trial. *HIV Med* 2015;16 Suppl 1:137–46.
89. Manolagas SC, Jilka RL. Bone marrow, cytokines, and bone remodeling. Emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis. *N Engl J Med*. 1995 Feb 2;332(5):305-11
90. van Vonderen MGA, Lips P, Van Agtmael MA, et al. First line zidovudine/lamivudine/lopinavir/ritonavir leads to greater bone loss compared to nevirapine/lopinavir/ritonavir. *AIDS* 2009;23(11):1367–76.
91. Dobs AS, Dempsey MA, Ladenson PW, Polk BF. Endocrine disorders in men infected with human immunodeficiency virus. *Am J Med* 1988;84(3 Pt 2):611–6.
92. Dolan SE, Carpenter S, Grinspoon S. Effects of weight, body composition, and testosterone on bone mineral density in HIV-infected women. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2007;45(2):161–7.
93. Cooper OB, Brown TT, Dobs AS. Opiate drug use: a potential contributor to the endocrine and metabolic complications in human immunodeficiency virus disease. *Clin Infect Dis* 2003;37(Supplement 2):S132–6.
94. Perez-Castrillon JL, Olmos JM, Gomez JJ, et al. Expression of opioid receptors in osteoblast-like MG-63 cells, and effects of different opioid agonists on alkaline phosphatase and osteocalcin secretion by these cells. *Neuroendocrinology* 2000;72(3):187–94.
95. Shiau S, Broun EC, Arpadi SM, Yin MT. Incident fractures in HIV-infected individuals: a systematic review and meta-analysis. *AIDS* 2013;27(12):1949–57.
96. Triant VA, Brown TT, Lee H, Grinspoon SK. Fracture Prevalence among Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Infected Versus Non-HIV-Infected Patients in a Large U.S. Healthcare System. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2008;93(9):3499–504.
97. Gedmintas L, Wright EA, Losina E, Katz JN, Solomon DH. Comparative Risk of Fracture in Men and Women with HIV. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2014;99(2):486–90.
98. Prior J, Burdge D, Maan E, et al. Fragility fractures and bone mineral density in HIV positive women: a case-control population-based study. *Osteoporos Int* 2007;18(10):1345–53.
99. Bedimo R, Maalouf NM, Zhang S, Drechsler H, Tebas P. Osteoporotic fracture risk associated with cumulative exposure to tenofovir and other antiretroviral agents. *AIDS* 2012;26(7):825–31.

100. Stephensen CB, Marquis GS, Kruzich LA, Douglas SD, Aldrovandi GM, Wilson CM. Vitamin D status in adolescents and young adults with HIV infection. *Am J Clin Nutr* 2006;83(5):1135–41.
101. Kanis JA1, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY; Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2013;24(1):23–57.
102. Overton ET, Yin MT. The Rapidly Evolving Research on Vitamin D Among HIV-Infected Populations. *Curr Infect Dis Rep* 2010;13(1):83–93.
103. Carey EJ, Balan V, Kremers WK, Hay JE. Osteopenia and osteoporosis in patients with end-stage liver disease caused by hepatitis C and alcoholic liver disease: Not just a cholestatic problem. *Liver Transplantation* 2003;9(11):1166–73.
104. George J, Ganesh HK, Acharya S. Bone mineral density and disorders of mineral metabolism in chronic liver disease. *World J Gastroenterol*. 2009 July 28; 15(28): 3516–3522
105. Duarte MP, Farias ML, Coelho HS, et al. Calcium-parathyroid hormone-vitamin D axis and metabolic bone disease in chronic viral liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16(9):1022–7.
106. Gallego-Rojo FJ, Gonzalez-Calvin JL, Muñoz-Torres M, Mundi JL, Fernandez-Perez R, Rodrigo-Moreno D. Bone mineral density, serum insulin-like growth factor I, and bone turnover markers in viral cirrhosis. *Hepatology* 1998;28(3):695–9.
107. Schiefke I, Fach A, Wiedmann M, et al. Reduced bone mineral density and altered bone turnover markers in patients with non-cirrhotic chronic hepatitis B or C infection. *World J Gastroenterol* 2005;11(12):1843–7.
108. El-Maouche D, Mehta SH, Sutcliffe C, et al. Controlled HIV viral replication, not liver disease severity associated with low bone mineral density in HIV/HCV co-infection. *Journal of hepatology* 2011;55(4):770–6.
109. Re Lo V III, Guaraldi G, Leonard MB, et al. Viral hepatitis is associated with reduced bone mineral density in HIV-infected women but not men. *AIDS* 2009;23(16):2191–8.
110. Gonzalez-Calvin JL. Osteoporosis, Mineral Metabolism, and Serum Soluble Tumor Necrosis Factor Receptor p55 in Viral Cirrhosis. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2004;89(9):4325–30.
111. Thomas J, Doherty SM. HIV infection--a risk factor for osteoporosis. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2003;33(3):281–91.
112. De Socio GVL, Fabbriani G, Fanelli L, Leli C, Callarelli L, Scarponi AM. Low bone mineral density in institutionalized patients with HIV and psychiatric comorbidity. *Infez Med* 2008;16(2):86–90.
113. Martin A, Moore C, Mallon PWG, et al. Bone mineral density in HIV participants randomized to raltegravir and lopinavir/ritonavir compared with standard second

- line therapy. *AIDS* 2013;27(15):2403–11.
114. Mallon PWG. Aging with HIV. *Current Opinion in HIV and AIDS* 2014;9(4):428–35.
 115. Grund B, Peng G, Gibert CL, et al. Continuous antiretroviral therapy decreases bone mineral density. *AIDS* 2009;23(12):1519–29.
 116. Hoy JF, Grund B, Roediger M, The INSIGHT START Study Group. Effects of immediate versus deferred initiation of antiretroviral therapy on bone mineral density: a substudy of the INSIGHT strategic timing of antiretroviral therapy (START) study. 17th International Workshop on Comorbidities and Adverse Drug Reactions in HIV 2015.
 117. Wang MWH, Wei S, Faccio R, et al. The HIV protease inhibitor ritonavir blocks osteoclastogenesis and function by impairing RANKL-induced signaling. *J Clin Invest* 2004;114(2):206–13.
 118. Hernandez-Vallejo SJ, Beaupere C, Larghero J, Capeau J, Lagathu C. HIV protease inhibitors induce senescence and alter osteoblastic potential of human bone marrow mesenchymal stem cells: beneficial effect of pravastatin. *Aging Cell* 2013;12(6):955–65.
 119. Pan G, Kilby M, McDonald JM. Modulation of osteoclastogenesis induced by nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *AIDS Research and Human Retroviruses* 2006;22(11):1131–41.
 120. Grigsby IF, Pham L, Mansky LM, Gopalakrishnan R, Carlson AE, Mansky KC. Tenofovir treatment of primary osteoblasts alters gene expression profiles: Implications for bone mineral density loss. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2010;394(1):48–53.
 121. Hoy J, Grund B, Roediger M, et al. Interruption or deferral of antiretroviral therapy reduces markers of bone turnover compared with continuous therapy: The SMART body composition substudy. *J Bone Miner Res* 2013;28(6):1264–74.
 122. McComsey GA, Kitch D, Daar ES, et al. Bone Mineral Density and Fractures in Antiretroviral-Naive Persons Randomized to Receive Abacavir-Lamivudine or Tenofovir Disoproxil Fumarate-Emtricitabine Along With Efavirenz or Atazanavir-Ritonavir: AIDS Clinical Trials Group A5224s, a Substudy of ACTG A5202. *Journal of Infectious Diseases* 2011;203(12):1791–801.
 123. Brown TT, Moser C, Currier JS, et al. Changes in Bone Mineral Density After Initiation of Antiretroviral Treatment With Tenofovir Disoproxil Fumarate/Emtricitabine Plus Atazanavir/Ritonavir, Darunavir/Ritonavir, or Raltegravir. *Journal of Infectious Diseases* 2015;212(8):1241–9.
 124. Ficha técnica o resumen de las características del producto. Viread, (tenofovir disoproxil fumarate). (Consulta 15 Marzo 2016) Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000419/WC500051737.pdf
 125. Carr A, Miller J, Eisman JA, Cooper DA. Osteopenia in HIV-infected men: association with asymptomatic lactic acidemia and lower weight pre-antiretroviral therapy. *AIDS* 2001;15(6):703–9.
 126. Huang JS, Hughes MD, Riddler SA, Haubrich RH, AIDS Clinical Trials Group

- A5142 Study Team. Bone Mineral Density Effects of Randomized Regimen and Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor Selection from ACTG A5142. *HIV Clinical Trials* 2013;14(5):224–34.
127. Behrens G, Maserati R, Rieger A, et al. Switching to tenofovir/emtricitabine from abacavir/lamivudine in HIV-infected adults with raised cholesterol: effect on lipid profiles. *Antivir Ther* 2012;17(6):1011–20.
128. Martin A, Bloch M, Amin J, et al. Simplification of antiretroviral therapy with tenofovir-emtricitabine or abacavir-Lamivudine: a randomized, 96-week trial. *Clin Infect Dis* 2009;49(10):1591–601.
129. Stellbrink HJ, Orkin C, Arribas JR, Compston J, Gerstoft J, Van Wijngaerden E, Lazzarin A, Rizzardini G, Sprenger HG, Lambert J, Sture G, Leather D, Hughes S, Zucchi P, Pearce H; ASSERT Study Group. Comparison of changes in bone density and turnover with abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine in HIV-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. *Clin Infect Dis* 2010;51(8):963–72.
130. Moyle GJ, Stellbrink HJ, Compston J, Orkin C, Arribas JR, Domingo P, Granier C, Pearce H, Sedani S, Gartland M; ASSERT Team. 96-Week results of abacavir/lamivudine versus tenofovir/emtricitabine, plus efavirenz, in antiretroviral-naïve, HIV-1-infected adults: ASSERT study. *Antiviral Therapy* 2013;18(7):905–13.
131. Plosker GL. Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate: A Review of its Use in HIV-1 Pre-Exposure Prophylaxis. *Drugs* 2013;73(3):279–91.
132. Liu AY, Vittinghoff E, Sellmeyer DE, et al. Bone mineral density in HIV-negative men participating in a tenofovir pre-exposure prophylaxis randomized clinical trial in San Francisco. *PLoS ONE* 2011;6(8):e23688.
133. Kasonde M, Niska RW, Rose C, et al. Bone Mineral Density Changes among HIV-Uninfected Young Adults in a Randomised Trial of Pre-Exposure Prophylaxis with Tenofovir-Emtricitabine or Placebo in Botswana. *PLoS ONE* 2014;9(3):e90111–9.
134. Mulligan K, Glidden DV, Anderson PL, et al. Effects of Emtricitabine/Tenofovir on Bone Mineral Density in HIV-Negative Persons in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Clin Infect Dis* 2015;61(4):572–80.
135. Reynes J, Trinh R, Pulido F, et al. Lopinavir/ritonavir combined with raltegravir or tenofovir/emtricitabine in antiretroviral-naïve subjects: 96-week results of the PROGRESS study. *AIDS Research and Human Retroviruses* 2013;29(2):256–65.
136. Bedimo RJ, Drechsler H, Jain M, et al. The RADAR Study: Week 48 Safety and Efficacy of RALtegravir Combined with Boosted DARunavir Compared to Tenofovir/Emtricitabine Combined with Boosted Darunavir in Antiretroviral-Naïve Patients. Impact on Bone Health. *PLoS ONE* 2014;9(8):e106221.
137. Ruane PJ, DeJesus E, Berger D, et al. Antiviral activity, safety, and pharmacokinetics/pharmacodynamics of tenofovir alafenamide as 10-day monotherapy in HIV-1-positive adults. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013;63(4):449–55.
138. Sax PE, Zolopa A, Brar I, et al. Tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil

- fumarate in single tablet regimens for initial HIV-1 therapy: a randomized phase 2 study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014;67(1):52–8.
139. Sax PE, Wohl D, Yin MT, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet* 2015;385(9987):2606–15.
 140. Mills A, Crofoot G, McDonald C, et al. Tenofovir Alafenamide Versus Tenofovir Disoproxil Fumarate in the First Protease Inhibitor-Based Single-Tablet Regimen for Initial HIV-1 Therapy: A Randomized Phase 2 Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015;69(4):439–45.
 141. Carr A, Fang A, Saag M, et al. 8th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention (IAS 2015). *Journal of the International AIDS Society* 2015;18(5 Suppl 4):20479.
 142. Taiwo BO, Chan ES, Fichtenbaum CJ, et al. Less Bone Loss With Maraviroc-Versus Tenofovir-Containing Antiretroviral Therapy in the AIDS Clinical Trials Group A5303 Study. *Clin Infect Dis* 2015;61(7):1179–88.
 143. Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a 3-year randomized trial. *JAMA* 2004;292(2):191–201.
 144. Rey D, Treger M, Sibilia J, et al. Bone mineral density changes after 2 years of ARV treatment, compared to naïve HIV-1-infected patients not on HAART. *Infect Dis (Lond)* 2015;47(2):88–95.
 145. Brown TT, Ross AC, Storer N, Labbato D, Mccomsey GA. Bone turnover, osteoprotegerin/RANKL and inflammation with antiretroviral initiation: tenofovir versus non-tenofovir regimens. *Antivir Ther* 2011;16(7):1063–72.
 146. Wohl DA, Bhatti L, Small CB, et al. The ASSURE study: HIV-1 suppression is maintained with bone and renal biomarker improvement 48 weeks after ritonavir discontinuation and randomized switch to abacavir/lamivudine + atazanavir. *HIV Med* 2016;17(2):106–17.
 147. Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2014). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31(9):602.e1–602.e98.
 148. European AIDS Clinical Society guidelines. Version 7.01. (Consulta 15 de Marzo de 2016) Disponible en: http://www.eacsociety.org/files/eacs_guidelines_spanish_7_01.pdf
 149. Raffi F, Babiker AG, Richert L, Molina JM, George EC, Antinori A, Arribas JR, Grarup J, Hudson F, Schwimmer C, Saillard J, Wallet C, Jansson PO, Allavena C, Van Leeuwen R, Delfraissy JF, Vella S, Chêne G, Pozniak A; NEAT001/ANRS143 Study Group. Ritonavir-boosted darunavir combined with raltegravir or tenofovir-emtricitabine in antiretroviral-naïve adults infected with HIV-1: 96 week results from the NEAT001/ANRS143 randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2014 Nov 29;384(9958):1942–51.
 150. Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Recomm Rep* 1992;41(RR-17):1–19. (Consulta 15 Marzo 2016) Disponible en:

<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00018871.htm>

151. Mccomsey GA, Kendall MA, Tebas P, et al. Alendronate with calcium and vitamin D supplementation is safe and effective for the treatment of decreased bone mineral density in HIV. *AIDS* 2007;21(18):2473–82.
152. Clarke B. Normal bone anatomy and physiology. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3 Suppl 3(Suppl 3):S131–9.
153. Haskelberg H, Mallon PWG, Hoy J, et al. Bone mineral density over 96 weeks in adults failing first-line therapy randomized to raltegravir/lopinavir/ritonavir compared with standard second-line therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014;67(2):161–8.
154. Bolland MJ, Wang TKM, Grey A, Gamble GD, Reid IR. Stable Bone Density in HAART-Treated Individuals with HIV: A Meta-Analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2011;96(9):2721–31.
155. Young B, Dao CN, Buchacz K, Baker R, Brooks JT, the HIV Outpatient Study (HOPS) Investigators. Increased Rates of Bone Fracture Among HIV-Infected Persons in the HIV Outpatient Study (HOPS) Compared With the US General Population, 2000-2006. *Clin Infect Dis* 2011;52(8):1061–8.
156. Güerri-Fernandez R, Vestergaard P, Carbonell C, et al. HIV infection is strongly associated with hip fracture risk, independently of age, gender, and comorbidities: A population-based cohort study. *J Bone Miner Res* 2013;28(6):1259–63.
157. Prieto-Alhambra D, Güerri-Fernandez R, De Vries F, et al. HIV infection and its association with an excess risk of clinical fractures: a nationwide case-control study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014;66(1):90–5.
158. Arnsten JH, Freeman R, Howard AA, Floris-Moore M, Lo Y, Klein RS. Decreased bone mineral density and increased fracture risk in aging men with or at risk for HIV infection. *AIDS* 2007;21(5):617–23.
159. Hansen A-BE, Omland LH, Krarup H, Obel N, DANVIR cohort study. Fracture risk in hepatitis C virus infected persons: results from the DANVIR cohort study. *Journal of hepatology* 2014;61(1):15–21.
160. Battalora L, Buchacz K, Armon C, et al. Low bone mineral density and risk of incident fracture in HIV-infected adults. *Antivir Ther* 2016;21(1):45–54.
161. Womack JA, Goulet JL, Gibert C, et al. Increased Risk of Fragility Fractures among HIV Infected Compared to Uninfected Male Veterans. *PLoS ONE [Internet]* 2011;6(2):e17217–6.
162. Grant PM, Kitch D, McComsey GA, et al. Low Baseline CD4+ Count Is Associated With Greater Bone Mineral Density Loss After Antiretroviral Therapy Initiation. *Clin Infect Dis* 2013;57(10):1483–8.
163. Tinago W, O'Halloran JA, O'Halloran RM, et al. Characterization of associations and development of atazanavir resistance after unplanned treatment interruptions. *HIV Med* 2013;15(4):224–32.
164. Fausto A, Bongiovanni M, Cicconi P, et al. Potential predictive factors of osteoporosis in HIV-positive subjects. *Bone* 2006;38(6):893–7.

165. Piso RJ, Rothen M, Rothen JP, Stahl M. Markers of bone turnover are elevated in patients with antiretroviral treatment independent of the substance used. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011;56(4):320–4.
166. Ofotokun I, Titanji K, Vunnavu A, et al. Antiretroviral therapy induces a rapid increase in bone resorption that is positively associated with the magnitude of immune reconstitution in HIV infection. *AIDS* 2016;30(3):405–14.
167. Brown T, Fredrick L, Warren D, et al. Changes in bone turnover markers and association with decreased total bone mineral density in treatment-naïve subjects taking lopinavir/ritonavir (LPV/r) combined with raltegravir (RAL) or tenofovir/emtricitabine (TDF/FTC). *Antivir Ther* 2013;18(Suppl 3:A15):25.
168. Vasikaran S, Eastell R, Bruyère O, et al. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporos Int* 2011;22(2):391–420.
169. Hileman CO, Labbato DE, Storer NJ, Tangpricha V, McComsey GA. Is bone loss linked to chronic inflammation in antiretroviral-naïve HIV-infected adults? A 48-week matched cohort study. *AIDS* 2014;28(12):1759–67.
170. Eckard AR, McComsey GA. Vitamin D Deficiency and Altered Bone Mineral Metabolism in HIV-infected Individuals. *Curr HIV/AIDS Rep* 2014;11(3):263–70.
171. T Brown T, A McComsey G. Association between initiation of antiretroviral therapy with efavirenz and decreases in 25-hydroxyvitamin D. *Antivir Ther* 2010;15(3):425–9.
172. Fox J, Peters B, Prakash M, Arribas J, Hill A, Moecklinghoff C. Improvement in Vitamin D Deficiency Following Antiretroviral Regime Change: Results from the MONET Trial. *AIDS Research and Human Retroviruses* 2011;27(1):29–34.
173. de Menezes Barbosa EGM, de Paula FJA, Machado AA, de Assis Pereira F, Barbosa Júnior F, Navarro AM. Impact of antiretroviral therapy on bone metabolism markers in HIV-seropositive patients. *Bone* 2013;57(1):62–7.
174. Mueller NJ, Fux CA, Ledergerber B, et al. High prevalence of severe vitamin D deficiency in combined antiretroviral therapy-naïve and successfully treated Swiss HIV patients. *AIDS* 2010;24(8):1127–34.
175. Anagnostis P, Vakalopoulou S, Charizopoulou M, et al. Is there any association between leptin levels and bone mineral density in haemophilic men? *Archives of Medical Science* 2013;3:459–65.
176. Biver E, Salliot C, Combescure C, et al. Influence of Adipokines and Ghrelin on Bone Mineral Density and Fracture Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2011;96(9):2703–13.

ANEXOS

ANEXO B: CONSENTIMIENTO INFORMADO

HOJA DE INFORMACIÓN DEL PACIENTE

"Ensayo abierto, aleatorizado, de dos años de duración, en el que se comparan dos regímenes de primera línea en sujetos infectados por el VIH que no han recibido tratamiento antirretroviral previo: darunavir/r + tenofovir/emtricitabina vs darunavir/r + raltegravir "

Versión 4.0 del 9 de Mayo de 2012

Promotor: Instituto nacional de salud e investigación médica- Agencia nacional de la investigación sobre el SIDA y las hepatitis víricas (Inserm-ANRS)

Código del Estudio: Ensayo NEAT 001/ANRS 143

1. Párrafo de invitación

Se le invita a participar en un estudio de investigación. Antes de que tome una decisión es importante que entienda la razón por la que se realiza esta investigación y lo que implica. Por favor, dedique el tiempo necesario a leer detenidamente la siguiente información y a discutirla con otras personas si lo desea. Este formulario de consentimiento informado puede contener palabras que es posible que usted no entienda. Por favor, pregunte a su médico o a cualquier miembro del equipo del estudio cualquier palabra que no conozca o cualquier información que no esté clara o le resulte confusa. Pregunte al investigador cualquier cosa que no esté clara o si desea más información. Tome su tiempo hasta decidir si desea o no participar en el estudio. Una vez que entienda el estudio, se le preguntará si desea participar en el mismo; si su respuesta es positiva se le pedirá que firme el formulario de consentimiento informado. Se le dará una copia de esta información para el paciente y del consentimiento informado para futuras referencias. Gracias por leer esto.

2. ¿Cuál es el objetivo del estudio?

Desde 1996, los tratamientos antirretrovirales han llevado a una reducción de la mortalidad relacionada con el VIH. El tratamiento antirretroviral de los pacientes infectados por el VIH debe ser administrado a largo plazo. Generalmente, se administran 3 fármacos conjuntamente. Aunque hoy en día la eficacia de la mayoría de los regímenes antirretrovirales es excelente, los efectos secundarios a largo plazo de estos tratamientos continúan siendo la principal preocupación.

En la selección del tratamiento inicial es importante identificar los regímenes que combinan una eficacia óptima con un buen perfil de seguridad a largo plazo, una fácil dosificación y un bajo número de pastillas. Las nuevas combinaciones de fármacos antirretrovirales pueden tener la ventaja de una excelente eficacia junto con escasos efectos secundarios a largo plazo y modalidades muy cómodas de tratamiento.

El objetivo de este estudio es comparar la eficacia y seguridad de dos diferentes combinaciones de fármacos antirretrovirales durante al menos 2 años en adultos infectados por el VIH-1 que nunca han recibido tratamiento para la infección por el VIH antes de iniciar este estudio. Las dos estrategias de tratamiento que se comparan son:

Nº EudraCT : 2009-015113-44

Código de Protocolo del Promotor: NEAT001/ANRS143

Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado, Versión 4.0 del 9 de Mayo de 2012

Página 1 de 11

Grupo 1: darunavir/ritonavir + tenofovir/emtricitabina

Esta es una estrategia de tratamiento que combina tres fármacos diferentes: dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos (ITAN) y un inhibidor de la proteasa (IP) potenciado con una dosis pequeña de ritonavir. La eficacia y la tolerancia de esta combinación ya han sido estudiadas previamente. Darunavir está recomendado para el tratamiento de pacientes infectados por el VIH que ya han recibido previamente tratamiento antirretroviral, pero todavía no está comercializado en Europa para la terapia inicial como se va a usar en este estudio.

Grupo 2: darunavir/r + raltegravir

Esta es una nueva estrategia de tratamiento que combina dos fármacos: un inhibidor de la proteasa (darunavir) potenciado con una dosis pequeña de ritonavir y una nueva familia de fármacos (raltegravir, un inhibidor de la integrasa). La combinación de estos dos fármacos no ha sido estudiada anteriormente pero ambos fármacos han sido estudiados de forma individual para el tratamiento de la infección por el VIH en combinación con otros fármacos, y ambos están recomendados para el tratamiento de pacientes infectados por el VIH que ya han recibido tratamiento antirretroviral.

Como no sabemos cuál es el mejor modo de tratar a los pacientes, necesitamos hacer comparaciones. Una vez que usted haya aceptado entrar en el estudio, se le asignará a uno de los dos tratamientos. La suerte decidirá cual es el tratamiento que recibirá (como si lanzara un dado). Este es el principio de lo que se conoce como aleatorización. Las posibilidades de recibir cada tratamiento son las mismas. El hecho de asignar de esta forma el tratamiento ayuda a asegurar que los grupos de personas que reciben cada tratamiento son similares. Si hay alguna diferencia entre los resultados observados en los dos grupos, se deberá al tratamiento. Usted sabrá que fármaco está tomando ya que no se usará placebo (comprimidos inactivos) en el estudio.

3. ¿Por qué he sido elegido?

Usted está infectado por el VIH, el virus que causa el SIDA, y su médico le ha recomendado que debe iniciar el tratamiento antirretroviral.

Para participar en el estudio, es necesario:

- Tener 18 años o más y estar infectado por el VIH-1
- Haber firmado el consentimiento informado
- No haber recibido nunca tratamiento con ningún fármaco antirretroviral siendo seropositivo
- Tener una carga viral del VIH-1 superior a 1000 copias/ml
- Tener una indicación de inicio del tratamiento antirretroviral

Algunos antecedentes clínicos o ciertos valores anormales detectados en los análisis de sangre impedirán su participación en el estudio. Su médico evaluará que usted cumple todos los requisitos para participar en el ensayo. Las mujeres que estén embarazadas o dando lactancia materna o esperen quedarse embarazadas durante el ensayo no pueden participar. Todas las mujeres que participen en el estudio deberán usar un método anticonceptivo eficaz. Su médico del estudio le indicará cuáles son los métodos anticonceptivos adecuados. Incluso si Vd. está tomando anticonceptivos orales, deberá, a lo largo de todo el estudio, usar otros métodos anticonceptivos alternativos, combinando métodos mecánicos y un segundo método distinto de anticonceptivos orales para prevenir un embarazo.

En este estudio participarán 800 pacientes de 15 países europeos. Su participación en el ensayo durará entre 2 y 3 años. La última visita del estudio tendrá lugar 2 años después de que el último de los 800 pacientes haya sido incluido en el estudio. Como todos los sujetos no empezarán el estudio en el mismo día, la fecha de finalización del estudio sólo se sabrá después de que el estudio haya empezado. Su médico le informará de la fecha de finalización del estudio tan pronto como la sepa.

4. ¿Tengo que participar?

Usted decide si participa o no en el estudio. Si decide tomar parte se le dará esta hoja de información para que la guarde y se le pedirá que firme el formulario de consentimiento informado. Si decide participar usted sigue teniendo el derecho de retirarse del estudio en cualquier momento sin dar ninguna explicación. Si usted decide no tomar parte en el estudio o retirarse del mismo, esta decisión no afectará al estándar de tratamiento que debe recibir.

Mientras esté en el estudio, puede que se le pida participar en algunos estudios adicionales (subestudios). Usted puede rehusar participar en estos subestudios y no obstante, seguir en el estudio principal.

5. ¿Qué me sucederá si participo en el estudio?

Se le pedirá que acuda al hospital a intervalos regulares para las visitas del estudio (al menos 13 visitas en dos años). La primera visita (visita de selección) se realiza para saber si usted cumple con todos los criterios para participar en el estudio. En esta visita, su médico le hará preguntas sobre su salud, la infección por el VIH y los medicamentos que está tomando actualmente y le hará también una exploración física. Se le sacará sangre que se utilizará para medir la cantidad de VIH en su sangre y, de no haberse realizado o no estar disponible la información en su historia clínica, para realizar una prueba en la que se detectará a qué fármacos es resistente el virus del VIH con el que usted está infectado ("prueba de resistencia"). También se le harán una serie de pruebas estándar de sangre y orina (pruebas inmunológicas, hepáticas y renales). Si usted es mujer en edad fértil, se le practicará una prueba del embarazo.

En la segunda visita se le informará de los resultados de estas pruebas. Su médico le comunicará si puede o no participar en el estudio y en caso de que pueda participar le notificará el tratamiento al que ha sido asignado. Independientemente del grupo de tratamiento al que haya sido asignado, usted deberá acudir a la clínica aproximadamente cada 2 semanas, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, y 12 meses después del inicio del tratamiento hasta el final del primer año y después cada 4 meses hasta el final del estudio. Todas estas visitas tienen como objetivo valorar la eficacia y la seguridad del tratamiento. En estas visitas, su médico le practicará una exploración física y le preguntará sobre su estado general de salud, los medicamentos que está tomando y si ha padecido algún efecto secundario debido al tratamiento. En cada visita se le extraerán aproximadamente de 30 a 70 ml de sangre (de 3 a 7 cucharas soperas).

La sangre se utilizará para medir la cantidad de VIH en su sangre y el recuento de células CD4, comprobar la seguridad biológica del tratamiento y determinar la concentración de azúcar y de los diferentes tipos de lípidos (grasas) en su sangre. Para el análisis de sangre es necesario que usted no coma ni beba nada excepto agua durante al menos 10 horas antes de la visita. Se le pedirá una muestra de orina, en la que se determinarán los parámetros que pueden indicar que usted padece un problema renal. Si usted es mujer en edad fértil, se le realizará una prueba del embarazo en sangre. Los resultados de estas pruebas se le comunicarán en la siguiente visita del estudio o cuando estén disponibles.

En cada visita se almacenarán algunas de las muestras de sangre y orina, las cuales podrán ser utilizadas en futuros estudios sobre el virus VIH, el sistema inmunitario y

las complicaciones de los tratamientos. Sus muestras serán almacenadas por un periodo mínimo de 15 años en un almacén de muestras biológicas llamado Biobanco, que se encuentra localizado en Francia. La dirección exacta del mismo es:

EFS Rhône-Alpes
1390, rue Centrale
Beysnot
01708 Miribel cedex, FRANCE.

De acuerdo a la Ley de Investigación Biomédica usted puede solicitar la destrucción de sus muestras a su médico o poniéndose en contacto con el Biobanco.

En el caso de que se pensará realizar con estas muestras almacenadas unas pruebas diferentes a las aquí mencionadas, se le pedirá de nuevo su consentimiento.

En la segunda visita, y a partir de entonces una vez al año, se le hará un electrocardiograma, que es una prueba rutinaria que permitirá a su médico conocer el ritmo de su corazón.

En algunas visitas se le pedirá que complete un cuestionario sobre como se siente emocional y físicamente (encuesta de "calidad de vida") y también sobre la cantidad de fármacos que está tomando.

Debe tener en cuenta que algunas visitas, especialmente las anuales, pueden durar más tiempo que las visitas estándar del ensayo. Su médico le pedirá que reserve aproximadamente medio día para estas visitas "largas".

Semana	-6 a -1	0	2	4	8	12	18	24	32	48	64	80	96
Consentimiento informado	x												
Consulta	x	x	x	x	X	x		x	x	x	x	x	X
No comer en la mañana de la visita (muestra de sangre en ayunas)	x	x	x	x	X	x	x	x	x	x	x	x	x
No tomar medicamento en la mañana de la visita				x				x					
Prueba del embarazo (en mujeres)	x	x		x	X	x	x	x	x	x	x	x	X
Muestra para el banco biológico		x	x	x	X	x	x	x	x	x	x	x	X
Cuestionarios		x		x		x		x		x			X

Es muy importante que informe a su médico si usted está enfermo o lesionado o en el hospital. Esto es importante para su seguridad y también para el estudio pues de este modo se obtendrán más conocimientos sobre el curso clínico de los pacientes que están siendo tratados de la infección por el VIH.

6. ¿Qué tengo que hacer?

Si usted participa en este estudio, ha aceptado tomar los fármacos del estudio de acuerdo con las instrucciones dadas por su médico y acudir al hospital para las visitas programadas. Por su propia seguridad, es necesario que usted informe a su médico de todos los medicamentos que esté tomando, incluyendo fármacos de prescripción, especialidades farmacéuticas publicitarias (no es necesario receta), y medicinas alternativas o herbales. Esto se debe a la posibilidad de efectos adversos graves que se pueden producir cuando esos medicamentos se toman concomitantemente con fármacos antirretrovirales.

7. ¿Qué fármaco o procedimiento se está investigando?

Usted será asignado a uno de estos 2 grupos de tratamiento. Los tratamientos son:

Grupo 1:

Si ha sido asignado a este grupo, usted tomará los siguientes fármacos:

- Prezista[®], (darunavir 400mg), 2 comprimidos una vez al día, por vía oral y
- Norvir[®] (ritonavir 100mg), 1 cápsula o comprimido una vez al día, por vía oral y
- Truvada[®] (tenofovir/emtricitabina 245/200mg, combinación en dosis fija), 1 comprimido una vez al día, por vía oral.

Grupo 2:

Si ha sido asignado a este grupo, usted tomará los siguientes fármacos:

- Prezista[®], (darunavir 400mg), 2 comprimidos una vez al día, por vía oral y
- Norvir[®] (ritonavir 100mg), 1 cápsula o comprimido una vez al día, por vía oral y
- Isentress[®] (raltegravir 400mg), 1 comprimido dos veces al día, por vía oral.

8. ¿Cuáles son las alternativas de tratamiento?

Si usted decide no participar en este estudio, su médico le prescribirá el tratamiento para la infección por el VIH de acuerdo con las directrices de tratamiento vigentes en su país. Su médico le informará de las opciones de tratamiento disponibles.

9. ¿Cuáles son los efectos secundarios de cualquiera de los tratamientos que se pueden recibir cuando se participa en el estudio?

Los efectos secundarios más frecuentes de **Truvada[®]** son: diarrea, náuseas, fatiga, cefalea, mareos, depresión, insomnio, pesadillas y exantema. En algunos casos, se ha descrito la presencia de deterioro de la función renal, incluyendo casos de insuficiencia renal aguda. Por consiguiente, durante el estudio se le controlará la función renal.

Los principales efectos secundarios de **Prezista[®] asociado a Norvir[®]** son: diarrea, náuseas, cefalea e inflamación de la nariz y la garganta. Algunos pacientes pueden presentar exantemas cutáneos; la mayoría son leves o moderados. Algunos pacientes pueden presentar aumentos importantes de las concentraciones de lípidos (triglicéridos y colesterol) cuando reciben inhibidores de la proteasa. Sin embargo, los efectos secundarios Prezista[®] asociado a Norvir[®] parecen ser leves o moderados.

Los efectos secundarios más frecuentes de **Isentress[®]** son: náuseas, cefalea y fiebre. También se ha observado la aparición de alteraciones del hígado, el páncreas y las enzimas musculares. Asimismo ha sido notificado un nuevo efecto adverso cutáneo denominado síndrome Dress, observándose reacciones cutáneas graves y reacciones de hipersensibilidad, pudiendo derivar en un acontecimiento adverso grave (caracterizadas por erupciones cutáneas, síntomas generales, y a veces disfunción de órganos, incluyendo insuficiencia hepática)

Todas las reacciones de la piel son siempre seguidas y monitorizadas de forma regular en el estudio NEAT 001/ANRS 143 por el Comité de Monitorización Independiente de

los datos, y por el Comité de Dirección del ensayo. Raltegravir es en su globalidad un antirretroviral bien tolerado y las reacciones de la piel suelen ser escasas. Sin embargo, si Ud. notara algún grano o anormal enrojecimiento en su piel, por favor contacte rápidamente con su doctor para consejo médico. Cualquier fármaco puede presentar efectos secundarios desconocidos. Por lo tanto, es muy importante que informe a su médico si se siente enfermo o si tiene problemas que han aparecido después de iniciar el tratamiento del estudio. Esto es importante para su seguridad y también para el estudio pues de ese modo se obtendrán más conocimientos sobre los efectos de los fármacos que se usan en el mismo.

10. ¿Cuáles son las posibles desventajas y riesgos de participar en el estudio?

El tratamiento del estudio sirve para controlar al virus del VIH presente en su sangre sin efectos secundarios importantes. No obstante, el tratamiento puede fracasar, bien porque no controle al virus o bien por la progresión de la enfermedad o por la aparición de efectos secundarios. En cada visita, su médico evaluará su estado de salud para detectar cualquier problema tan pronto como sea posible. Si es necesario, su médico puede decidir la suspensión del tratamiento al que fue asignado. En ese caso, se le prescribirá otra combinación de tratamiento basándose en la causa de la suspensión del tratamiento y en la mejor opción disponible. Incluso cuando cambie de tratamiento, se le pedirá que acuda a las visitas programadas hasta el final del estudio. Si una mujer embarazada recibe tratamiento, es posible que éste produzca lesiones en el feto. Por lo tanto, las mujeres embarazadas no deben participar en este estudio, ni tampoco las mujeres que planeen quedarse embarazadas durante el estudio. Toda mujer que detecte que se ha quedado embarazada durante su participación en el estudio debe comunicarlo inmediatamente a su médico. En caso de quedarse embarazada, se suspenderá la administración de todos los fármacos cuyo uso no esté recomendado en embarazadas y su médico le prescribirá el tratamiento que esté aprobado para su uso durante el embarazo. Se le pedirá que continúe acudiendo a las visitas de seguimiento. Una vez que el embarazo haya finalizado, se podrá reiniciar el tratamiento al que fue asignada inicialmente.

Es posible que haya interacciones farmacológicas entre el medicamento del Estudio y la medicación que esté tomando, es decir, que la acción del medicamento del Estudio se modifique si está tomando a la vez otro medicamento o producto de herbolario. Por favor, no olvide informar al médico del Estudio si está tomando algún otro medicamento o algún producto de herbolario, o si durante el Estudio le recetaran un nuevo tratamiento.

Cada forma de tratar la enfermedad por el VIH en este ensayo puede estar asociada con posibles beneficios y riesgos. No se sabe cual de los dos tratamientos tiene menos riesgo a largo plazo.

11. ¿Cuáles son los posibles beneficios de participar en el ensayo?

Esperamos que todos los tratamientos que se le ofrezcan durante el estudio sean beneficiosos para usted; esperamos que los tratamientos del estudio sean al menos tan buenos como los tratamientos actuales o incluso mejores, en general. Sin

embargo, no se puede garantizar esto. Es posible también que la participación en el estudio no le suponga ningún beneficio.

Al participar en este estudio, usted juega un importante papel en la investigación sobre el VIH y ayuda a aumentar el conocimiento sobre el tratamiento de la infección por el VIH. Lo que aprendamos en este estudio puede ayudar a mejorar el tratamiento de otras personas infectadas por el VIH.

12. Subestudios: investigación adicional

Los subestudios se enfrentan a preguntas adicionales que están relacionadas con el estudio principal que se ha descrito anteriormente. Su médico le puede proponer la participación en uno o varios de los subestudios del ensayo. Usted puede rehusar participar en estos subestudios y seguir participando en el ensayo principal. No es obligatorio participar en los subestudios. Si usted acepta participar en alguno de los subestudios, debe hacer constar su decisión en el formulario del consentimiento informado.

a) Subestudio sobre la dinámica vírica e inmunológica y la inflamación ("Subestudio sobre dinámica")

El objetivo de este subestudio es la evaluación de la relación existente entre la cantidad del virus VIH en su sangre, la respuesta del sistema inmunitario (sus defensas) y los signos de inflamación en sus análisis. Los marcadores que permiten estudiar esta relación se pueden determinar a partir de las muestras de sangre. Si usted participa en este subestudio, su médico le pedirá acudir a 3 visitas adicionales: 2-3 días, 1 semana y 3 semanas después del inicio del tratamiento. En estas visitas y en 7 de las visitas programadas para el ensayo principal, se le sacará una muestra de sangre adicional (equivalente a 2 cucharas soperas de sangre por visita). En este subestudio participarán 80 pacientes.

b) Subestudio óseo

El objetivo de este subestudio es la evaluación de los efectos de los fármacos del ensayo sobre sus huesos. Si usted participa en este subestudio, se le practicarán pruebas adicionales en las semanas 0, 48 y 96. La densidad de los tejidos óseos, en particular hueso y grasa, se medirá mediante una técnica de imagen radiológica denominada DEXA. Esta técnica no causa dolor y la irradiación es débil. Además, en estas tres visitas adicionales, su médico le preguntará sobre los factores de riesgo para padecer fracturas óseas y le tomarán muestras adicionales de sangre (1-2 cucharas soperas) y orina que serán almacenadas. Estas evaluaciones servirán para estimar el riesgo que usted tiene de padecer una fractura. En este subestudio participarán 248 pacientes.

c) Subestudio sobre la función neurocognoscitiva

El objetivo de este subestudio es investigar la eficacia de cada una de las dos estrategias de tratamiento sobre las actividades cognitivas, profesionales y funcionales. Si usted participa en este subestudio, una enfermera del estudio debidamente cualificada o un psicólogo le harán una serie de pruebas neuropsicológicas en las semanas 00 y 96, evaluando la memoria, la atención, el lenguaje y el tiempo de reacción. Las pruebas duran aproximadamente 50 minutos. En este subestudio participarán 400 pacientes.

A todos los pacientes que participan en el ensayo principal se les propondrá además su participación en un estudio de farmacogenética. La información sobre este estudio se le dará en un documento aparte. Si usted decide participar en este estudio de farmacogenética, se le pedirá que firme un consentimiento informado específico de este estudio.

13. ¿Qué sucederá si se dispone de nueva información?

En algunas ocasiones, es posible que durante el transcurso de un proyecto de investigación se disponga de nueva información sobre los tratamientos que se están estudiando. Si fuera este el caso, su médico le comunicará la nueva información y discutirá con usted su deseo de continuar o no en el estudio. Si usted decide retirarse del estudio, su médico se responsabilizará de que siga recibiendo la atención médica adecuada. Si usted decide continuar en el estudio, se le pedirá que firme un nuevo consentimiento informado.

También puede suceder que tras recibir la nueva información su médico considere que es mejor que usted no continúe en el estudio. Su médico le explicará las razones para que no continúe en el estudio y se responsabilizará de que siga recibiendo la atención médica adecuada.

14. ¿Qué sucederá si el estudio se suspende?

Al finalizar el estudio, su médico le propondrá el tratamiento más apropiado para usted. Su médico discutirá con usted las diferentes opciones disponibles.

15. ¿Qué pasará si algo va mal?

Su médico evaluará su estado de salud regularmente para detectar y tratar cualquier problema de salud tan pronto como sea posible.

Un comité independiente evaluará la seguridad global del ensayo (es decir, la seguridad de todos los participantes, no su estado de salud) a intervalos regulares de tiempo. En el caso de que se detecte un problema de seguridad importante, se suspenderá una de las ramas del estudio o todo el ensayo para asegurar su seguridad.

16. ¿Qué pasará si tengo alguna queja?

El hospital tiene la obligación de atenderle, independientemente de si Vd. está o no participando en el estudio.

17. ¿Se mantendrá confidencial mi participación en el estudio?

Toda la información que se recoja sobre usted durante el curso de la investigación se mantendrá estrictamente confidencial. Además del personal del hospital, el personal médico y científico autorizado de la organización del estudio así como el personal de las Autoridades Sanitarias, podrá tener acceso al fichero original del paciente para asegurar que el ensayo se está realizando adecuadamente. Cualquier información sobre usted que salga del hospital no llevará ni su nombre ni su dirección por lo que no se le podrá reconocer a través de ella. Sus datos se identificarán sólo mediante un código. Solo se recogerán en la base de datos los datos, previamente convertidos en anónimos, que sean relevantes para el estudio. Esto puede incluir también datos sobre el coste del tratamiento y los recursos utilizados, que son importantes para el análisis farmacoeconómico.

En cualquier caso, en todo momento tendrá usted derecho al acceso, rectificación y petición de cancelación, de los datos que figuran en el ensayo, de acuerdo con la Ley Orgánica de Protección de Datos 15/1999 del 13 de diciembre de 1999 publicada en el Boletín Oficial del Estado (BOE) número 298, 14 de diciembre de 1999, páginas 43088-43099.

18. ¿Qué sucederá con los resultados del estudio?

Los resultados del estudio (positivos o negativos) serán de dominio público tan pronto como sea posible tras la finalización del estudio. Los resultados podrán ser comunicados en conferencias y en revistas médicas. Los datos publicados serán siempre anónimos y usted nunca podrá ser identificado por el nombre o por cualquier otro medio en ninguna publicación de este estudio. Su médico le informará sobre los resultados globales del estudio al cabo aproximadamente de 1-2 años después de la finalización del ensayo.

19. ¿Quién organiza y financia este estudio?

El estudio está organizado por la NEAT, una red de trabajo europea sobre el tratamiento del SIDA que está financiada por la Unión Europea. Debe saber que hay un seguro de responsabilidad civil contratado por el Promotor del Estudio, Inserm-ANRS (Instituto nacional de salud e investigación médica- Agencia Nacional Francesa para la Investigación sobre el SIDA y la Hepatitis), con número de póliza 130/001/006388 con la compañía HDI Hannover International, S.A., Delegación para España, con domicilio en c/ Luchana número 23, Madrid para la cobertura de posibles lesiones y daños. Este seguro cumple lo establecido por el Real Decreto 223/2004 sobre ensayos clínicos.

El estudio está financiado públicamente por la Unión Europea, los gobiernos nacionales y el Inserm-ANRS.

Gilead Sciences, Merck y Tibotec proporcionan los fármacos del estudio y un apoyo financiero adicional.

Le informamos que la realización de este Estudio conlleva un trabajo de investigación específico por lo que tanto el hospital como los profesionales que participan en el mismo, incluido el investigador, recibirán una compensación económica por parte del promotor.

20. ¿Quien ha revisado el estudio?

Este estudio ha sido revisado por un comité ético. Si usted está interesado en tener más información sobre el proceso de revisión y el comité ético responsable de la misma, su médico le podrá dar más información.

21. Contacto para posterior información

Este ensayo se lleva a cabo bajo la dirección del Dr

Puede consultar con él/ella cuando lo desee. Si siente cualquier efecto secundario, si tiene dudas acerca de cualquier aspecto del estudio o de sus derechos como paciente, no dude en llamar a este número de teléfono o al número

22 .¿Cuál es el siguiente paso?

Tome su tiempo para pensar si participa o no en este estudio y discutir todos los aspectos del mismo con su médico, las enfermeras u otras personas. Por favor, informe al equipo de investigación sobre su decisión final.

Si decide participar, feche y firme el formulario de consentimiento informado con su médico.

Muchas gracias por haber leído este documento.

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO

Centro número: _____

Código del Estudio: NEAT 001/ANRS 143

Título del ensayo clínico: "Ensayo abierto, aleatorizado, de dos años de duración, en el que se comparan dos regímenes de primera línea en sujetos infectados por el VIH que no han recibido tratamiento antirretroviral previo: darunavir/r + tenofovir/emtricitabina vs darunavir/r + raltegravir "

Yo, (escriba el nombre completo)

- He leído la hoja de información que me han facilitado.
- He podido formular preguntas acerca del ensayo.
- He recibido suficiente información sobre el ensayo.
- He hablado con (nombre del investigador) –

Dr. _____

Entiendo que mi participación es voluntaria.

Entiendo que podría retirarme del ensayo:

1. Cuando lo desee.
2. Sin explicar el motivo.
3. Sin que afecte a mi atención médica.

Por la presente, doy libremente mi consentimiento para tomar parte en el ensayo.

Firma del participante



Fecha

Firma del Investigador

Fecha

2 copias: 1 para el paciente, 1 para archivarla en las notas del hospital

ANEXO C: CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

 NEAT 001 / ANRS 143 					
Country XX	Site _ _ _	Patient _ _ _	Code _ _ _ _	Bone sub-study Visit W00	FORM BONE_W00 Version 2.0 - 30/01/13

VISIT W00 Date: _ ☐ Not done

➔ Please request: DXA Scan prescription (complete *BONE_DXA_PRS*) for W00 visit

BIOLOGY SAMPLES

- Blood sample for full bone metabolism study has been performed? ☐ No ☐ Yes
- Urine sample for full bone metabolism study has been performed? ☐ No ☐ Yes

HANDEDNESS (DOMINANT SIDE)

☐ Right handed ☐ Left handed ☐ Ambidexter

HISTORY OF BONE FRACTURES

☐ No prior fracture ☐ Prior fractures

↳ *FRACT_HIST* form

CURRENT PRESENCE OF BONE PAIN

☐ No ☐ Yes ➔ Duration: _ _ _ _ _ _ _ _ weeks

FAMILY HISTORY

Did the patient's parents and/or at least one brother/sister have any atraumatic or low energy fractures at spine, hip, wrist, leg, pelvis, clavicle or humerus after the age of 50 ?

Mother: <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes	Sister(s): <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes
Father: <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes	Brother(s): <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes



1/8

Name

Date

Signature

_ _

 NEAT 001 / ANRS 143 					
Country XX	Site _ _ _ _	Patient _ _ _ _	Code _ _ _ _	Bone sub-study Visit W00	FORM BONE_W00 Version 2.0 - 30/01/13

VISIT W00 Date: d d / M M / A A N N y y | y y | y y | y y ☐ Not done

SPECIFIC MEDICATION HISTORY

Has the patient taken for a duration > 1 month any of the following medications influencing bone metabolism ? (*Report any ongoing treatment also on form CCM_TRT*)

- **Osteoporosis treatment:** (ongoing osteoporosis treatment at W00 is a non-inclusion criterion)

- Biphosphonates	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes, specify →	<input type="checkbox"/> Prior treatment <input type="checkbox"/> Ongoing treatment
- Teriparatide	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes, specify →	<input type="checkbox"/> Prior treatment <input type="checkbox"/> Ongoing treatment
- Strontium ranelate	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes, specify →	<input type="checkbox"/> Prior treatment <input type="checkbox"/> Ongoing treatment
- Raloxifene	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes, specify →	<input type="checkbox"/> Prior treatment <input type="checkbox"/> Ongoing treatment
- Calcitonin	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes, specify →	<input type="checkbox"/> Prior treatment <input type="checkbox"/> Ongoing treatment
- Other, please specify.....	<input type="checkbox"/> Prior treatment	<input type="checkbox"/> Ongoing treatment
- **Calcium / vitamin D supplementation:**

- Calcium supplementation	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes, specify →	<input type="checkbox"/> Prior treatment <input type="checkbox"/> Ongoing treatment
- Vitamin D supplementation	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes, specify →	<input type="checkbox"/> Prior treatment <input type="checkbox"/> Ongoing treatment
- **Hormone replacement therapies:**

- Estrogen replacement therapy*	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes, specify →	<input type="checkbox"/> Prior treatment <input type="checkbox"/> Ongoing treatment
- Testosterone	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes, specify →	<input type="checkbox"/> Prior treatment <input type="checkbox"/> Ongoing treatment
- Hormonal contraception	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes, specify →	<input type="checkbox"/> Prior treatment <input type="checkbox"/> Ongoing treatment
- Thyroid hormone substitution therapy	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes, specify →	<input type="checkbox"/> Prior treatment <input type="checkbox"/> Ongoing treatment
- Other, please specify.....	<input type="checkbox"/> Prior treatment	<input type="checkbox"/> Ongoing treatment

* Exclusion criteria, if ongoing estrogen replacement therapy

Name
Date
Signature
d d / M M / A A N N y y | y y | y y | y y



NEAT 001 / ANRS 143



Country XX	Site _ _ _ _	Patient _ _ _ _	Code _ _ _ _	Bone sub-study Visit W00	FORM BONE_W00 Version 2.0 - 30/01/13
---------------	-----------------	--------------------	-----------------	-----------------------------	---

VISIT W00

Date:

☐ Not done

• Other medication influencing calcium-phosphate metabolism:

- Systemic corticosteroids* ☐ No
☒ Yes, specify → ☐ Prior treatment ☒ Ongoing treatment
- Anti-aromatase ☐ No
☒ Yes, specify → ☐ Prior treatment ☒ Ongoing treatment
- Heparin ☐ No
☒ Yes, specify → ☐ Prior treatment ☒ Ongoing treatment
- Opiates ☐ No
☒ Yes, specify → ☐ Prior treatment ☒ Ongoing treatment
- Other, please specify..... ☐ Prior treatment ☒ Ongoing treatment

* Exclusion criteria, if ongoing and > 3 months at a dosage of at least 7.5 mg prednisone equivalent

3/8

Name

Date

Signature



NEAT 001 / ANRS 143

anRS

Country XX	Site _ _ _ _	Patient _ _ _ _	Code _ _ _ _	Bone sub-study Visit W00	FORM BONE_W00 Version 2.0 - 30/01/13
---------------	-----------------	--------------------	-----------------	-----------------------------	---

VISIT W00

Date: ☐ Not done**HISTORY OF ANY OF THE FOLLOWING SYMPTOMS OR DISEASES**

- Clinical signs of hypogonadism ☐ No ☐ Yes
- Rheumatoid arthritis ☐ No ☐ Yes
- Metabolic bone disease (primary hyperparathyroidism, Paget's disease, osteogenesis imperfecta, osteomalacia) ☐ No ☐ Yes
- Untreated hyperthyroidism ☐ No ☐ Yes
- Poor vision ☐ No ☐ Yes
- Depression ☐ No ☐ Yes
- Locomotor disorder ☐ No ☐ Yes
- Prolonged immobilisation > 1 month during the 6 preceding mths ☐ No ☐ Yes
- Anorexia nervosa ☐ No ☐ Yes
- Inflammatory intestinal disease ☐ No ☐ Yes
- Malabsorption, including chronic liver disorder ☐ No ☐ Yes
- Solid organ transplantation or bone marrow transplantation ☐ No ☐ Yes
- Cushing syndrome (hypercortisolism) ☐ No ☐ Yes
- Chronic kidney disease (GFR < 30 ml/min) ☐ No ☐ Yes

CURRENT PHYSICAL ACTIVITY



- **Walking:** Hours of walking per week:
- **Sports:** Sport with gravity impact on legs (running, tennis, hiking,...), hours per week:
- Sport without gravity impact on legs (swimming, yoga, muscle strength training,...), hours per week:

4/8

Name

Date

Signature

		NEAT 001 / ANRS 143				
Country XX	Site _____	Patient _____	Code _____	Bone sub-study Visit W00		FORM BONE_W00 Version 2.0 - 30/01/13

VISIT W00 Date: dd MM YY ☒ Not done

MENSTRUATION HISTORY : FOR WOMEN ONLY

- Age at first menstruation: _____ years ☒ Not applicable (primary amenorrhea)
- Date of last menstruation period: dd MM YY (fill in at least year if exact date is unknown)
 - If delay since last menstruation period > 2 months:
 - ☐ Pregnancy (note: do not perform DXA in case of pregnancy)
 - ☐ Depot contraception
 - ☐ Hysterectomy or other mechanical causes of amenorrhea, not associated with hypogonadism (isolated hysterectomy without ovariectomy)
 - ☐ Perimenopause¹ (last menses < 1 year, ongoing hot flushes or other signs of perimenopause)
 - ☐ Menopause¹ (last menses > 1 year, history of hot flushes or other signs of menopause)
 - ☐ Suspicion of other causes of central or peripheral hypogonadism (e.g. hormone disorder, anorexia etc.)

↳ Please specify:



¹ This may include natural, surgical (ovariectomy) or iatrogenic menopause (e.g. post-chemotherapy)

5/8

Name

Date
dd MM YY

Signature

		NEAT 001 / ANRS 143				
Country XX	Site _____	Patient _____	Code _____	Bone sub-study Visit W00		FORM BONE_W00 Version 2.0 - 30/01/13

VISIT W00 Date: [d][d]/[M][O]/[Y][Y] ☐ not done

DXA RESULTS

(In case of suspected or confirmed pregnancy do not perform DXA scan)

- Height _____ cm
- Weight _____ , _____ kg
- Date of DXA scan: [d][d]/[M][O]/[Y][Y]
- Type of DXA scanner used: ☐ Lunar ☐ Hologic

1) **Lumbar spine** ☐ Done ☐ Not done

	Area (cm ²)	BMC (g)	BMD (g/ cm ²)	If Area and/or BMC are missing and BMD is available: BMD (g/ cm ²)
L1	_____, ____	_____, ____	_____, ____	_____, ____
L2	_____, ____	_____, ____	_____, ____	_____, ____
L3	_____, ____	_____, ____	_____, ____	_____, ____
L4	_____, ____	_____, ____	_____, ____	_____, ____

• **Lumbar spine summary measure:** was any of L1 – L4 excluded from the summary measure due to artefacts or other reasons:

☐ No
☐ Yes, check excluded vertebrae: ☐ L1
 ☐ L2
 ☐ L3
 ☐ L4



	BMD (g/ cm2)	Z-score	T-score
Total of analysed vertebrae	_____, ____	_____, ____	_____, ____

6/8

Name

Date
[d][d]/[M][O]/[Y][Y]

Signature

		NEAT 001 / ANRS 143				
Country XX	Site ____	Patient ____	Code ____	Bone sub-study Visit W00		FORM BONE_W00 Version 2.0 - 30/01/13
VISIT W00				Date: dd mm aa 		<input type="checkbox"/> not done
2) Proximal femur				<input type="checkbox"/> Done <input type="checkbox"/> Not done		
• Side scanned:				<input type="checkbox"/> Left <input type="checkbox"/> Right		
	Area (cm2)	BMC (g)	BMD (g/ cm2)	If Area and/or BMC are missing and BMD is available: BMD (g/ cm2)	Z-score	T-score
Femoral neck	____, ____	____, ____	____, ____	____, ____	____, ____	____, ____
Trochanter	____, ____	____, ____	____, ____	____, ____	____, ____	____, ____
Intertrochanteric area	____, ____	____, ____	____, ____	____, ____	____, ____	____, ____
Total hip	____, ____	____, ____	____, ____	____, ____	____, ____	____, ____
3) Whole body				<input type="checkbox"/> Done <input type="checkbox"/> Not done		
	Total Area (cm2)	Fat mass (g)	Lean mass (g)	BMC (g)	BMD (g/cm2)	If Area and/or BMC are missing and BMD is available: BMD (g/cm2)
Left arm	____, ____	____, ____	____, ____	____, ____	____, ____	____, ____
Right arm	____, ____	____, ____	____, ____	____, ____	____, ____	____, ____
Trunk	____, ____	____, ____	____, ____	____, ____	____, ____	____, ____
Left leg	____, ____	____, ____	____, ____	____, ____	____, ____	____, ____
Right leg	____, ____	____, ____	____, ____	____, ____	____, ____	____, ____
Head	____, ____	____, ____	____, ____	____, ____	____, ____	____, ____
• Whole body summary measure:						
	BMD (g/ cm2)	Z-score	T-score			
Total body	____, ____	____, ____	____, ____			



7/8

Name

Date

Signature

dd | mm | aa



 NEAT 001 / ANRS 143 					
Country XX	Site ____	Patient ____	Code ____	Bone sub-study Visit W00	<i>FORM BONE_W00</i> Version 2.0 - 30/01/13
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 10px;">VISIT W00 Date: d d M O N y y y y <input checked="" type="checkbox"/> Not done</div> <p><u>COMMENTS/OBSERVATIONS REGARDING DXA MEASUREMENT</u> (e. g. presence of prosthesis, metallic objects, artefacts, positioning problems, suspicion of vertebral fracture, presence of major arthrosis signs/osteophytes etc)</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p style="text-align: right;">8/8</p>					

Name

Date

Signature

d | d | M | O | N | y | y | y | y |

 NEAT 001 / ANRS 143 					
Country XX	Site _ _ _	Patient _ _ _	Code _ _ _ _	Bone sub-study Visit W48	FORM BONE_W48 <small>Version 2.0 - 30/01/13</small>

VISIT W48 Date: ___ / ___ / ____ ☐ Not done

➔ Please request: DXA Scan prescription (complete *BONE_DXA_PRS*) for W48 visit

BIOLOGY SAMPLES

- Blood sample for full bone metabolism study has been performed? ☐ No ☒ Yes
- Urine sample for full bone metabolism study has been performed? ☐ No ☒ Yes

NEW BONE FRACTURES (since W00)

☐ No ☒ Yes
 ➔ *FRACT_HIST* form

CURRENT PRESENCE OF BONE PAIN

☐ No ☒ Yes, duration: ____ weeks

FAMILY HISTORY

Since W00, Has the patient's parents and/or at least one brother/sister have any **new** atraumatic or low energy fractures at spine, hip, wrist, leg, pelvis, clavicle or humerus after the age of 50 ?

Mother:	<input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/> Yes	Sister(s):	<input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/> Yes
Father:	<input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/> Yes	Brother(s):	<input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/> Yes



1/8

Name

Date

Signature

___ / ___ / ____

		NEAT 001 / ANRS 143				
Country XX	Site _ _ _ _	Patient _ _ _ _	Code _ _ _ _	Bone sub-study Visit W48		FORM BONE_W48 Version 2.0 - 30/01/13

VISIT W48 Date: _/_/M/D/Y_/_/ ☐ Not done

SPECIFIC MEDICATION HISTORY

Since W00, has the patient taken for a duration > 1 month any of the following medications influencing bone metabolism? *(If yes, report treatment also on form [CCM_TRT](#))*

- **Osteoporosis treatment:**

- Biphosphonates	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes
- Teriparatide	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes
- Strontium ranelate	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes
- Raloxifene	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes
- Calcitonin	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes
- Other, please specify.....		
- **Calcium / vitamin D supplementation:**

- Calcium supplementation	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes
- Vitamin D supplementation	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes
- **Hormone replacement therapies:**



- Estrogen replacement Therapy	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes
- Testosterone	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes
- Hormonal contraception	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes
- Thyroid hormone substitution therapy	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes
- Other, please specify.....		

2/8

Name

Date
//M/D/Y_/_/

Signature

		NEAT 001 / ANRS 143				
Country XX	Site _____	Patient _____	Code _____	Bone sub-study Visit W48		<i>FORM BONE_W48</i> Version 2.0 - 30/01/13

VISIT W48 Date: d d M M O O N N y y y y y y ☒ Not done

• **Other medication influencing calcium-phosphate metabolism:**

- Corticosteroids* ☒ No ☐ Yes
- Anti-aromatase ☒ No ☐ Yes
- Heparin ☒ No ☐ Yes
- Opiates ☒ No ☐ Yes
- Other, please specify.....

* > 3 months at a dosage of at least 7.5 mg prednisone equivalent



3/8

Name

Date

Signature

d d M M O O N N y y y y y y

 NEAT 001 / ANRS 143 					
Country XX	Site _____	Patient _____	Code _____	Bone sub-study Visit W48	FORM BONE_W48 Version 2.0 - 30/01/13

VISIT W48 Date:
 d d M O N Y Y Y Y
 ☐ Not done

NEW SYMPTOMS OR DISEASES SINCE W00

• Clinical signs of hypogonadism	<input type="radio"/> No	<input type="radio"/> Yes
• Rheumatoid arthritis	<input type="radio"/> No	<input type="radio"/> Yes
• Metabolic bone disease (primary hyperparathyroidism, Paget's disease, osteogenesis imperfecta, osteomalacia)	<input type="radio"/> No	<input type="radio"/> Yes
• Untreated hyperthyroidism	<input type="radio"/> No	<input type="radio"/> Yes
• Poor vision	<input type="radio"/> No	<input type="radio"/> Yes
• Depression	<input type="radio"/> No	<input type="radio"/> Yes
• Locomotor disorder	<input type="radio"/> No	<input type="radio"/> Yes
• Prolonged immobilisation > 1 month during the 6 preceding mths	<input type="radio"/> No	<input type="radio"/> Yes
• Anorexia nervosa	<input type="radio"/> No	<input type="radio"/> Yes
• Inflammatory intestinal disease	<input type="radio"/> No	<input type="radio"/> Yes
• Malabsorption, including chronic liver disorder	<input type="radio"/> No	<input type="radio"/> Yes
• Solid organ transplantation or bone marrow transplantation	<input type="radio"/> No	<input type="radio"/> Yes
• Cushing syndrome (hypercortisolism)	<input type="radio"/> No	<input type="radio"/> Yes
• Chronic kidney disease (GFR < 30 ml/min)	<input type="radio"/> No	<input type="radio"/> Yes

CURRENT PHYSICAL ACTIVITY

• Walking: Hours of walking per week:	_____
• Sports: Sport with gravity impact on legs (running, tennis, hiking,...), hours per week:	_____
Sport without gravity impact on legs (swimming, yoga, muscle strength training,...), hours per week:	_____



4/8

Name

Date

Signature

 d d M O N Y Y Y Y

		NEAT 001 / ANRS 143				
Country XX	Site _____	Patient _____	Code _____	Bone sub-study Visit W48		FORM BONE_W48 Version 2.0 - 30/01/13

VISIT W48 **Date:** ddMONyyyy ☐ Not done

MENSTRUATION HISTORY : FOR WOMEN ONLY

- Date of last menstruation period: ddMONyyyy (fill in at least year if exact date is unknown)
 - If delay since last menstruation period > 2 months:
 - ☐ Pregnancy (note: do not perform DXA in case of pregnancy)
 - ☐ Depot contraception
 - ☐ Hysterectomy or other mechanical causes of amenorrhea, not associated with hypogonadism (isolated hysterectomy without ovariectomy)
 - ☐ Perimenopause¹ (last menses < 1 year, ongoing hot flushes or other signs of perimenopause)
 - ☐ Menopause¹ (last menses > 1 year, history of hot flushes or other signs of menopause)
 - ☐ Suspicion of other causes of central or peripheral hypogonadism (e.g. hormone disorder, anorexia etc.)

↳ Please specify:



¹ This may include natural, surgical (ovariectomy) or iatrogenic menopause (e.g. post-chemotherapy)

5/8

Name

Date
ddMONyyyy

Signature

 NEAT 001 / ANRS 143 					
Country XX	Site _____	Patient _____	Code _____	Bone sub-study Visit W48	FORM BONE_W48 Version 2.0 - 30/01/13

VISIT W48 Date: dd MM O N v | y | v | y | ☐ Not done

DXA RESULTS

(In case of suspected or confirmed pregnancy do not perform DXA scan)

- Height _____ cm
- Weight _____ , _____ kg
- Date of DXA scan: dd MM O N v | y | v | y |
- Type of DXA scanner used: ☐ Lunar ☐ Hologic

1) Lumbar spine ☐ Done ☐ Not done

	Area (cm ²)	BMC (g)	BMD (g/ cm ²)	If Area and/or BMC are missing and BMD is available: BMD (g/ cm ²)
L1	_____, ____	_____, ____	_____, ____	_____, ____
L2	_____, ____	_____, ____	_____, ____	_____, ____
L3	_____, ____	_____, ____	_____, ____	_____, ____
L4	_____, ____	_____, ____	_____, ____	_____, ____

- **Lumbar spine summary measure:** was any of L1 – L4 excluded from the summary measure due to artefacts or other reasons:

☐ No
☐ Yes, check excluded vertebrae: ☐ L1
 ☐ L2
 ☐ L3
 ☐ L4

	BMD (g/ cm2)	Z-score	T-score
Total of analysed vertebrae	_____, ____	_____, ____	_____, ____

6/8

Name

Date

Signature

dd MM O N v | y | v | y |

NEAT 001 / ANRS 143					
Country XX	Site ____	Patient ____	Code ____	Bone sub-study Visit W48	FORM BONE_W48 Version 2.0 - 30/01/13

VISIT W48 Date:
 d d M M O O N N y y y y y y
 ☐ Not done

2) Proximal femur ☐ Done ☐ Not done

• Side scanned: ☐ Left ☐ Right

	Area (cm2)	BMC (g)	BMD (g/ cm2)	If Area and/or BMC are missing and BMD is available: BMD (g/ cm2)	Z-score	T-score
Femoral neck	____, ____	____, ____	____, ____	____, ____	____, ____	____, ____
Trochanter	____, ____	____, ____	____, ____	____, ____		
Intertrochanteric area	____, ____	____, ____	____, ____	____, ____		
Total hip	____, ____	____, ____	____, ____	____, ____	____, ____	____, ____

3) Whole body ☐ Done ☐ Not done

	Total Area (cm2)	Fat mass (g)	Lean mass (g)	BMC (g)	BMD (g/cm2)	If Area and/or BMC are missing and BMD is available: BMD (g/cm2)
Left arm	____, ____	____	____	____, ____	____, ____	____, ____
Right arm	____, ____	____	____	____, ____	____, ____	____, ____
Trunk	____, ____	____	____	____, ____	____, ____	____, ____
Left leg	____, ____	____	____	____, ____	____, ____	____, ____
Right leg	____, ____	____	____	____, ____	____, ____	____, ____
Head	____, ____	____	____	____, ____	____, ____	____, ____

• **Whole body summary measure:**

	BMD (g/ cm2)	Z-score	T-score
Total body	____, ____	____, ____	____, ____



7/8

Name

Date

Signature

d d M M O O N N y y y y y y

 NEAT 001 / ANRS 143 					
Country XX	Site ____	Patient ____	Code ____	Bone sub-study Visit W48	<i>FORM BONE_W48</i> Version 2.0 - 30/01/13

VISIT W48 Date: ddMONyyyy ☒ Not done

COMMENTS/OBSERVATIONS REGARDING DXA MEASUREMENT
(e. g. presence of prosthesis, metallic objects, artefacts, positioning problems, suspicion of vertebral fracture, presence of major arthrosis signs/osteophytes etc)

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

8/8

Name

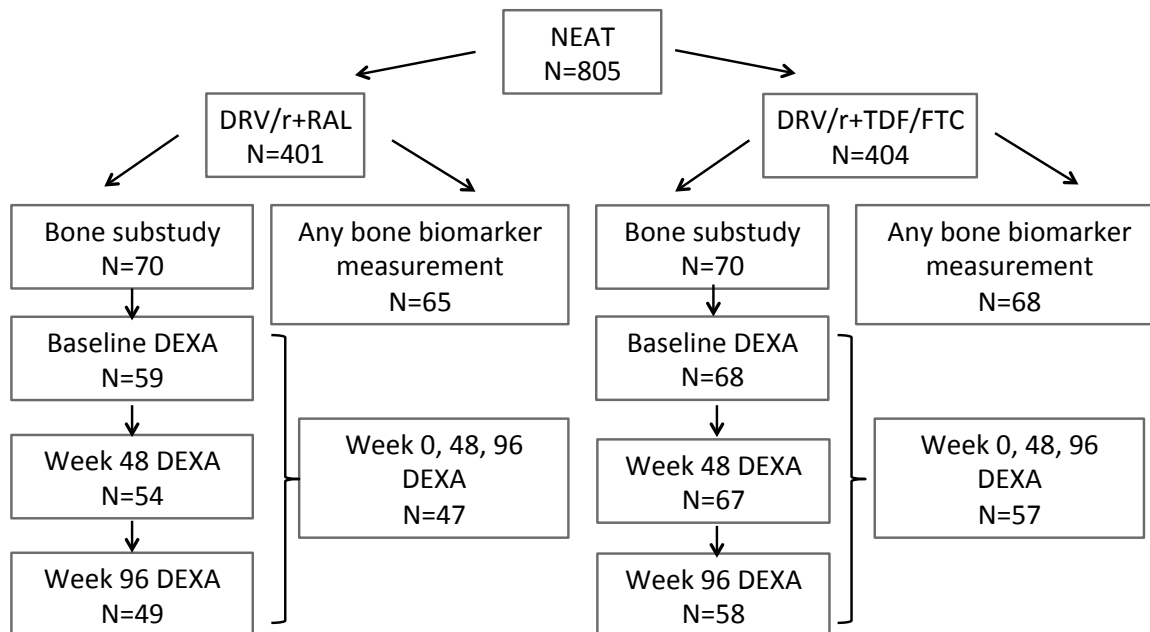
Date

Signature

ddMONyyyy

ANEXO D: DIAGRAMA DE FLUJO DE ENSAYO CLINICO

Inclusion of patients in NEAT bone/biomarker analyses



N indicate DEXA available at femoral neck, hip and spine (all 3 sites)

